

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-21558

(P2001-21558A)

(43) 公開日 平成13年1月26日 (2001.1.26)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	M
C 1 2 M 1/00		C 1 2 M 1/00	A
C 1 2 N 15/09		G 0 1 N 1/10	N
G 0 1 N 1/10		31/22	1 2 1 P
31/22	1 2 1	33/566	

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-126767(P2000-126767)

(22) 出願日 平成12年4月27日(2000.4.27)

(31) 優先権主張番号 3 0 2 8 9 8

(32) 優先日 平成11年4月30日(1999.4.30)

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(31) 優先権主張番号 3 5 9 5 2 7

(32) 優先日 平成11年7月22日(1999.7.22)

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 399117121

アジレント・テクノロジーズ・インク

AGILENT TECHNOLOGIES, INC.

アメリカ合衆国カリフォルニア州パロアルト ベージ・ミル・ロード 395

(72) 発明者 ビーター・ジー・ウェブ

アメリカ合衆国カリフォルニア州94025, メンロ・パーク, ウィロウ・ロード・345

(74) 代理人 100063897

弁理士 古谷 馨 (外2名)

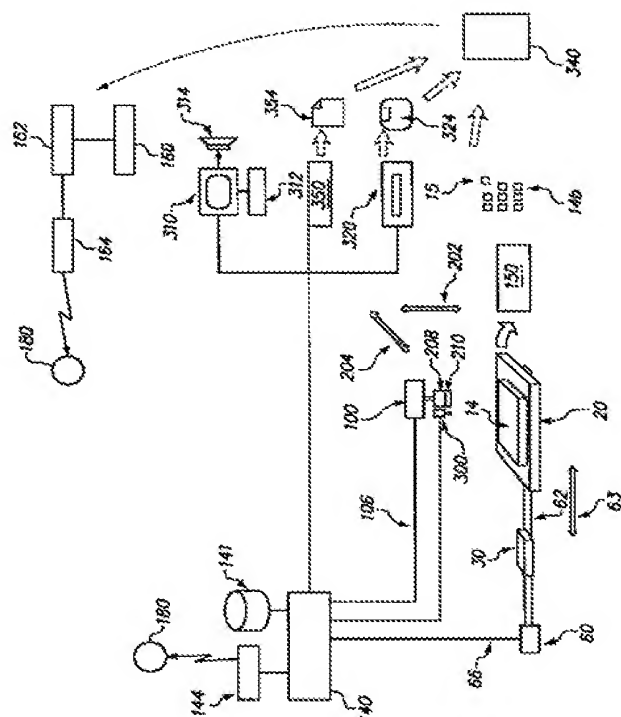
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリヌクレオチドアレイの製法

(57) 【要約】

【課題】 基板上にポリヌクレオチドアレイを製作する方法を提供する。

【解決手段】 (a)ポリヌクレオチドデポジションシステムを作動させて、前記基板上にポリヌクレオチド含有する流体小滴のアレイをデポジットし、乾燥すると、ポリヌクレオチドを含有するスポットのターゲット・パターンを提供するステップと、(b)前記システムによってデポジットした小滴が乾燥するのに十分な時間を経過させ、実際のパターンの乾燥スポットが生じるようにするステップと、(c)前記実際のパターンを観察するステップと、(d)前記実際のパターンと、ポリヌクレオチドを含有するスポットの前記ターゲット・パターンを比較するステップ、とを含む方法。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 基板上にポリヌクレオチドアレイを製作する方法であって、

(a)ポリヌクレオチドデポジションシステムを作動させて、前記基板上にポリヌクレオチドを含有する流体小滴のアレイをデポジットし、乾燥すると、ポリヌクレオチドを含有するスポットのターゲット・パターンを提供するステップと、

(b)前記システムによってデポジットした小滴が乾燥するのに十分な時間を経過させ、実際のパターンの乾燥スポットが生じるようにするステップと、

(c)前記実際のパターンを観察するステップと、

(d)前記実際のパターンと、ポリヌクレオチドを含有するスポットの前記ターゲット・パターンを比較するステップ、とを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アレイ(arrays)に関するものであり、とりわけ、診断、スクリーニング、遺伝子発現解析、及び、他の用途において役立つ、DNAアレイなどのポリヌクレオチドアレイに関する。

【0002】

【従来の技術】ポリヌクレオチドアレイ(DNAアレイまたはRNAアレイなど)は、既知のところであり、例えば、診断またはスクリーニング用ツールとして用いられている。こうしたアレイには、基板上に所定の構造をなすように配置された、通常は異なるシーケンス(sequence)のポリヌクレオチドからなる領域(スポットまたはフィーチャーと称される場合もある)が含まれている。こうしたアレイは、ある試料にさらされると、ある観察された結合パターンを示す。この結合パターンは、例えば、試料中の全てのポリヌクレオチド・ターゲット(例えば、DNA)に適合するラベル(蛍光化合物のような)によってラベル付け(labeling)を行い、アレイにおける蛍光パターンを正確に観察することによって検出することが可能である。シーケンスの異なるポリヌクレオチドが、所定の構造に従って正しくデポジットさせられたものと仮定すると、観察される結合パターンは、試料の1つ又はより多くのポリヌクレオチド成分の存在及び/または濃度を表すことになる。

【0003】バイオポリマーアレイは、生体内原位置合成法(in situ synthesis method)を用いるか、あらかじめ取得したバイオポリマーのデポジション(deposition, 堆積)を利用して、製作する(fabricate)ことが可能である。生体内原位置合成法には、米国特許第5,449,754号に記載のペプチドアレイを合成するための方法、並びに、W098/41,531号及びそれらで引用されている参考文献に記載のポリヌクレオチド(とりわけ、DNA)を合成するための方法が含まれる。こうした生体内原位置合成法は、基本的に、(a)基板上の所定の位置上に保護

モノマーの小滴をデポジットして、適切に活性化させた基板表面(または、あらかじめデポジットさせた保護解除モノマー)、と結合させ(link)；(b)デポジットされたモノマーを保護解除して、続いてデポジットされた保護モノマーと反応できるようにし；(c)結合のために別のモノマーをデポジットさせること、からなる小滴をデポジットするシーケンス(sequence)の繰り返し(iteration)とみなすことが可能である。完成したアレイの異なる領域が異なる所望のバイオポリマーシーケンスを有することができるようにするために、いずれの1つの繰り返しの間でも、基板の異なる領域に異なるモノマーをデポジットさせることができる。各繰り返し毎に、酸化ステップ及び洗浄ステップといった、1つ又はより多くの追加中間ステップが必要とされている場合がある。これらのデポジション方法は、基本的に、バイオポリマーを連結させることができるように、適正に活性化された基板の所定の位置にバイオポリマーをデポジットさせることを包含する。基板の異なる領域にシーケンスの異なるバイオポリマーをデポジットさせることによって、完成されたアレイを得ることが可能である。洗浄または他の追加ステップを使用することも可能である。

【0004】ポリヌクレオチド、とりわけ、全オリゴマまたはcDNAのようなDNAのデポジション技術分野において既知の典型的な手法は、ピンの先端などの1つ又はより多くの小滴ディスペンサー、あるいは開放毛細管に少量のDNA溶液を充填し、ピンまたは毛細管を基板表面に接触させることである。こうした手法については、米国特許第5,807,522号に記載されている。流体が表面に接触すると、流体の一部が転移される。ピンまたは毛細管は、アレイ上にスポット(spot)するための次のタイプのDNAをピックアップする前に洗浄されなければならない。このプロセスは、多くの異なるシーケンスについて繰り返され、最終的に、所望のアレイが製作される。あるいは、又、インク・ジェット・ヘッドの形態の小滴ディスペンサーにDNAを充填して、基板に噴射することが可能である。こうした技法については、例えば、PCT公開公報W095/25,116号及びW098/41,531号、及び、その他に記載がある。この方法は、非接触デポジション(non-contact deposition)の利点がある。さらに他の方法には、Biodot装置(Biodot equipment)(米国カリフォルニア州アーヴィンのBio-dot, inc.から入手可能)などの、ピペット式容積式ポンプ(pipetting and positive displacement pumps)が含まれる。

【0005】アレイ製作において、アレイに利用可能なDNAの量は、通常、極めてわずかであるが、高価である。テストに利用可能な試料の量も、通常極めてわずかであり、従って、アレイ上の多数の異なるプローブに対して同じ試料を同時にテストすることが望ましい。これらの条件は、多数の極めて小さく、間隔の密なスポットを備えたアレイの使用を必要とする。こうしたアレイに

においては、スポットが、実際に存在すること、所望のパターンをなすように正確に配置されること、正しいサイズであること、及び、DNAがスポット内に均一にコーティングされることが重要になる。

【0006】次に、スポット・エラーを容易に検出できるようにアレイを製作し得ることが有用である。さらに、エラーが存在する場合、ある態様では（例えば、それによって、アレイの使用中に、エラーを補償することが可能になるような）、エラーの定量化が可能であることが有用である。さらに、小滴のデポジットに続いて生じる可能性のあるエラーの検出及び／又は定量化が可能であれば、さらに有用である。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、多くの要因によって、スポット位置エラーまたはその他のスポット・エラーが生じる可能性のあることを理解している。例えば、小滴分配中に、基板に対する期待される小滴ディスプレイ位置が、製作公差(manufacturing tolerances)または振動のためにわずかに変位する可能性がある。また、1つ又はより多くのディスプレイが、その耐用期間中のある時期に誤動作を生じ、配分する小滴が並はずれて小さいか、全く配分されなくなる可能性がある。さらに、本発明では、ターゲット位置に小滴が正しくデポジットしても、完全に乾く前に、振動、及び、おそらくは、基板表面の疎水性及びその他の要因の変動のために、ターゲット位置から移動する可能性のあることも十分に理解されている。従って、デポジット直後の小滴位置を評価するだけの方法では、乾燥したスポットの実際の最終位置を検出できない可能性がある。さらに、本発明では、オペレータが、ポリヌクレオチド（とりわけDNA）を要求される溶液の形態で提供することができないという可能性のあることも十分に認識されている。また、ポリヌクレオチドが増幅反応（周知のPCR増幅法など）によって作られる場合、さまざまな理由から、その技法が、時にはうまくゆかない可能性もあり、通常は、成功を確認するために、別の分析ステップが必要になるであろう。デポジット直後の小滴の位置を観察するだけの方法を使用すると、こうしたオペレータまたは反応の失敗の兆候は簡便に得られないであろう。

【0009】従って、本発明は、基板上にポリヌクレオチドアレイを製作する方法を提供する。この方法には、乾燥すると、あるターゲット・パターンをなすポリヌクレオチド含有の乾燥スポットを提供するために、ある配列のポリヌクレオチドを含有する流体小滴を基板上にデポジットすることを包含する。1つのアレイに小滴をデポジットするために使用できる任意のデバイスまたは装置が、この目的を達成するためのデポジションシステムとして用いることが可能である。従って、ターゲット・パターンが、目的のパターンまたは所望のパターンである。システムによってデポジットされた小滴が乾燥し

て、実際の乾燥したスポット・パターンを生じるように、十分な時間が経過させられる。その後、実際のパターンが観察される。即ち、実際のパターンの少なくとも1つの特性（特定の位置における乾燥スポットの存在など）が、例えば、乾燥した実際のスポットを備える基板のイメージを獲得することによって決定される。実際のパターンとターゲット・パターンの比較が行われる。これによって、実際のパターンの決定された特性が、対応するターゲット・パターンの特性と比較される（例えば、特定の位置における乾燥スポットの実際の有無が、ターゲット位置と比較される）ことが参照される。比較結果を表示する信号が発生され得る。ターゲット・パターンと実際のパターンには、とりわけ、ターゲット位置及び寸法を含ませることが可能であり、パターン比較には、イメージからの実際の乾燥スポット位置または寸法とポリヌクレオチドを含有するスポットのターゲット位置または寸法との比較を含ませることができる。

【0010】流体小滴の少なくともある部分は、典型的にそれぞれの異なるポリヌクレオチドが含有されている。1つ又はより多くのポリヌクレオチド流体は又塩も含み得る。十分な量の塩が存在すると、ポリヌクレオチドのイメージングが強化される。即ち、塩が存在する場合、乾燥スポット中におけるポリヌクレオチドの有無の識別が容易である。とりわけ、ポリヌクレオチドがDNAである場合、塩が存在すると、潜在的なポリヌクレオチド流体のエラー（オペレーターまたは反応の失敗に起因するDNAの不在といった）の確認が容易になる。ポリヌクレオチドは、少なくともヌクレオチド6個又は10個の長さとする 것도できるし、あるいは、少なくともヌクレオチド100個又は1,000個の長さとする 것도可能である。ポリヌクレオチドは、RNA、DNA（例えば、cDNA）とする 것도できるし、あるいは、以下に述べるような合成のバックボーン(backbone)を含有することも可能であり、そして、一方、典型的には一本鎖になるが、二本鎖ポリヌクレオチドを含むことも可能である。イメージ捕捉中に、乾燥スポットの多くの特性のうちいずれか1つをイメージング(imaging)することが可能である。例えば、可視光または他の光を用いるといった方法で、乾燥スポットの光散乱特性をイメージングすることもできるし、あるいは、乾燥スポットの蛍光特性をイメージングすることもできる。

【0011】典型的な操作において、デポジションシステムは、異なる基板上あるいは同じ基板上に複数のポリヌクレオチドアレイを製作するように操作される。本発明は又、あるアレイに関する1回又はより多くの比較結果が所定の許容差を超える際、そのアレイに関連したエラー表示を格納することも意図するものである。エラー表示（「エラー・データ」と称される場合もある）は、単に何らかのエラー（例えば、特定のスポットの位置決めに誤りがあるといった）表示である場合もあれば、あ

るいは、エラーの大きさの表示（例えば、位置決めに誤りがあるスポットの実際の位置）を含む場合もある。このエラー表示は、いくつもの方法で使用され得る。例えば、それを用いて関連アレイを排除することが可能である。こうして、最終的にエンド・ユーザに供給されるアレイにおいて、低エラー割合が維持される。エラー表示をある媒体に書き込み、その媒体とアレイを物理的に関連づけることが可能である。代替案では、エンド・ユーザに供給できるのは、関連アレイの識別子だけである。これは、ある媒体にエラー識別子を書き込み（人間及び／または機械に読み取り可能な文字で）、その媒体とアレイを物理的に関連づけることによって実施可能になる。識別子も、対応するエラー表示と共にメモリに記憶することが可能である。こうして、アレイのユーザーは、後で、アレイに関連した媒体に書き込まれた識別子を用いて、メモリからエラー表示を検索することが可能になる。追加として、または、代わりにすべきものとして、この方法には、さらに、あるアレイに関する1回又はより多くの比較結果が、所定の許容差を超えるとエラー状態を表示し、デポジションシステムの先の動作が自動的に停止し、可視または可聴警報を発生することを含むことが可能である。これによって、オペレーターによるエラー源の調査及び修正が可能になり、許容できないエラーをもったアレイのそれ以上の複製を回避することが可能になる。追加として、または、代わりにすべきものとして、これによって、既に製作されたアレイにおける少なくともいくつかのタイプのエラーを修正することも可能になる（例えば、所定のパルス・ジェットが、噴射できないか、または、噴射ミスを生じた場合、別のパルス・ジェットを用いて、正しく小滴をデポジションさせることが可能になる）。

【0012】流体分配ヘッドが、複数小滴ディスベンサを備えていて、複数エラー表示が発生する（同じアレイまたは異なるアレイについて）場合、この方法には、さらに、同じ小滴ディスベンサに原因があるか否かを評価することを含むことも可能である。この評価結果によって、同じ小滴ディスベンサに原因がある可能性があることが明らかになると、原因となる小滴ディスベンサの表示を含む、可視オペレータ警報（CRT上におけるような）または可聴オペレータ警報（合成音声のような）を発生させることが可能である。この表示は、例えば、原因となる小滴ディスベンサの直接表示（例えば、原因となる小滴ディスベンサの物理的位置の形をとる）とすることが可能である。オペレーターは、この情報を用いて、例えば、ヘッドが取り替えを必要としているか否かを評価し、あるいは、そのディスベンサによって分配されるようにあらかじめ選択された溶液にエラーがある（例えば、ポリヌクレオチドの濃度がかなり間違っているために、ポリヌクレオチドが不在の可能性がある）か否かをチェックすることが可能である。代替案として、

この表示は、ディスベンサによって分配されるようにあらかじめ選択され溶液にエラーの可能性のあることを示唆することによって、間接的表示とすることも可能である。

【0013】分配ヘッドが、複数小滴ディスベンサを備えており、デポジションシステムに、制御プロセッサが含まれている場合、制御プロセッサは、ディスベンサの少なくとも一部に同じ流体が充填される、あるパターンをなすように、ディスベンサの充填を命じることが可能である。例えば、2つ又は6つで1セットの複数セットのディスベンサを備えたヘッドの各ディスベンサ・セット毎に、同じ流体を充填することが可能である。この状況において、複数エラー状況が発生すると、制御プロセッサは、エラー表示のパターンとディスベンサの充填パターンを比較する。プロセッサは、これに基づいて、そのエラー表示が、1つ又はより多くの小滴ディスベンサと、ポリヌクレオチドを含有する流体のエラーのいずれに原因があるかを評価することが可能である。例えば、プロセッサによって、同じ流体を充填されたあるセットの同じ小滴ディスベンサからエラーが繰り返されるが、そのセットを構成する他のディスベンサからはエラーがないと判定される場合、これは、特定の小滴ディスベンサの誤動作の形をとる、小滴ディスベンサの潜在的エラーが存在することを示すものと解釈することが可能である。一方、同じ流体を充填されたあるセットの全ての構成ディスベンサからエラーが繰り返される場合には、これは、流体に潜在的エラーが存在することを示すものと解釈することが可能である（例えば、期待濃度のポリヌクレオチドが含まれていない）。

【0014】複数エラー表示の評価によって、複数小滴ディスベンサ・ヘッドの同じ小滴ディスベンサに原因がある可能性がある（すなわち、疑わしい）ことが明らかになる場合、この方法には、疑わしい小滴ディスベンサが用いられないように、ヘッドからの初期デポジションパターン（例えば、制御プロセッサによって系統化またはアクセスされた可能性のある）を変更することが含まれる。それにもかかわらず、疑わしいディスベンサが小滴をデポジションさせたであろう基板に対する同じバス時か、あるいは、別のバス時かはともかく、ヘッドにおいて別のディスベンサを用いて、以前疑わしいディスベンサによって要求されたデポジションを実施することによって、ターゲットアレイパターンを得ることが可能である。

【0015】本発明は、さらに、本発明の方法の任意の1つを実行することが可能な装置を提供する。実施態様の1つでは、基板上にポリヌクレオチドのアレイを製作するための本発明の装置には、既述のようなポリヌクレオチドデポジションシステムが含まれる。実際のパターンのイメージを捕捉するため、イメージング・システムが設けられる。イメージング・システムには、小滴（本

10

20

30

40

50

発明においてどちらを利用することが所望されるかによって決まる、乾燥状態か液体状態の何れか)の位置または他の特性(サイズのような)に関する空間情報を提供することが可能な任意のシステムを含むことが可能である。プロセッサは、デポジションシステムを制御して、アレイをなす小滴をデポジットさせ、小滴を乾燥させて、実際のパターンを生じさせるための所定の時間の経過後、イメージング・システムに、実際のパターンのイメージを捕捉させる。プロセッサは、実際のパターンとターゲット・パターンの比較を行う。デポジションシステムには、それぞれが流体の小滴を基板に分配することが可能な複数ジェットを備えるヘッドを含むことが可能である。各ジェットには、オリフィスを備えたチャンバと、作動させると、オリフィスから小滴を噴出するエジェクタが含まれている。

【0016】プロセッサは、装置の残りの部分に、本発明の方法の任意の1つが必要とするステップの任意の1つを実行させるように構成することが可能である。これらのステップには、デポジションシステムを操作して、複数ポリヌクレオチドアレイをデポジットさせるステップと、イメージング・システムに、こうしたアレイの1つ又はより多くのイメージを捕捉させるステップと、こうしたアレイの比較を実施するステップと、デポジションシステムを操作して、検出されたエラーを修正するステップと、複数エラー表示が生じると、デポジションシステムの後続作業を自動的に停止させるステップと、出力装置によってオペレータ警報の任意の1つを発生するステップと、上述の小滴ディスペンサ及びポリヌクレオチドを含有する流体のエラーを評価するステップと、初期分配パターンを変更するステップの任意の1つが含まれる。

【0017】本発明は、さらに、ポリヌクレオチドのような生体部分(biological moieties)のアレイを担持する基板を備えたキットを提供する。このキットには、アレイにおける1つ又はより多くのエラーを記述するエラー・データを担持する媒体が含まれている。媒体は、特に、機械可読媒体(コンピュータによる読み取りが可能な光学または磁気ディスク、テープ、または、他の媒体)とすることが可能である。

【0018】本発明の装置及び方法を任意に利用して、ヌクレオチド・モノマ(ポリヌクレオチドアレイを製作するためにインシチュ(in situ)・プロセスに利用可能な)またはタンパク質のような他の成分のアレイを製作することが可能である。さらに、エラー表示及び1つ以上のエラー表示に作用する任意の後続ステップ(遠隔ユーザによる修正を含む)は、代わりに、スポット位置を検出する他の手段(デポジットした液体小滴のイメージング手段のような)と共に使用することが可能である。しかし、本明細書に記載の理由から、実際の乾燥したスポットの1つ又はより多くのイメージをを使用するのが

望ましい。

【0019】本発明はその後さらに、別の態様において、デポジション装置を用いて、ターゲットアレイパターンに従って基板上にバイオポリマー・プローブのアドレス可能アレイ(addressable array)を製作する方法を提供する。デポジション装置は、装置の基準動作パラメータ(nominal operating parameters)に基づくターゲット駆動パターンに従って動作させると、基板上にターゲットアレイパターンをなすプローブを生じさせる。この方法には、装置の少なくとも1つの動作パラメータについて基準値(nominal value)からのエラーがないかどうかを検査することが含まれている。このエラーは、ターゲットアレイパターンと実際のデポジットアレイパターンとの相違を生じさせるターゲット駆動パターンを利用する結果となる。エラーが検出されると、エラーに基づいて、ターゲット駆動パターンとは異なる修正駆動パターンを導き出し、修正駆動パターンを用いることによって、ターゲットアレイパターンと実際のアレイパターンとの相違が減少するようにする。この方法は、例えば、同じ基板上の全部より少ないフィーチャー(多数アレイか、単一アレイかはともかく)が、ターゲットアレイパターンと実際のデポジットアレイパターンとの間の特定の相違によって影響を受ける場合に適用することが可能である。

【0020】この方法には、修正された駆動パターンに従ってデポジション装置を動作させることを含むことも可能である。さらに、本発明は、さまざまなタイプのバイオポリマー、または、ペプチド及びDNAまたはRNAのようなポリヌクレオチドを含む、他のさまざまな化学的部分(chemical moieties)でさえ、これらをデポジットさせるために使用することができる。従って、本発明のさまざまな追加実施態様は、本明細書に記載のバイオポリマー・プローブを化学的部分に置き換えることによって説明することが可能である。ターゲット駆動パターンは、初めにデポジション装置のメモリに保存しておくことが可能であり、修正された駆動パターンも、任意により、メモリに保存することが可能である(例えば、その導出後または導出中に)。特定の構成の1つでは、デポジション装置には、プローブまたはプローブ前駆物質(例えば、モノマー)を含有する流体小滴を分配する分配ヘッド(dispensing head)と、ヘッドから小滴が分配される際、分配ヘッドと基板の少なくとも一方をもう一方に対して移動させ、アレイが製作されるようにする移送システム(transport system)が含まれている。この場合、駆動パターンによって、移送システムの動作が制御される。修正された駆動パターンの保存は、分配装置を動作させる前に実施することが可能である。代替案として、アレイを製作するプローブのデポジション時に、検出エラーに基づいて、ターゲット駆動パターンに基づく少なくとも1つのデポジション装置コンポーネントに

対する命令を修正することによって、修正駆動パターンを導き出すことが可能である。例えば、ターゲット駆動パターンに基づく命令を上記分配ヘッドに送ることができるが、その命令は、あるやり方で実際にヘッドを駆動する前に、検出されたエラーに基づいて修正される。この構成では、従って、修正駆動パターンが、装置の動作中に導き出される。

【0021】デポジットした実際のアレイパターンに影響を及ぼすであろう、1つ又はより多くの任意のパラメータから、少なくとも1つの動作パラメータを選択することが可能である。例えば、こうしたパラメータには、分配ヘッドまたは分配装置の他のコンポーネントの位置、分配ヘッドまたは基板の位置を検出するために用いられるエンコーダの正確度、移送システムが、コマンド（例えば、対応する基準移動軸(nominal axis of movement)からの実際の移動の偏差）にตอบสนองして、基板またはヘッドを期待位置まで移動させる能力の正確度、あるいは、複数ノズルの分配ヘッドにおけるあるノズルの位置の位置が含まれる。「位置(position)」には、線形位置、並びに、1つのコンポーネントの他のコンポーネントに対する配向が含まれており、絶対量または相対量とすること（例えば、ヘッドにおける1つの分配ジェット10の、そのヘッドにおける他ジェットまたは基板に対する位置）が可能であるという点に留意されたい。従って、位置には、ディスペンサの配向（パルス・ジェットの場15合、パルス・ジェットの軌道に対応する）が含まれている。パラメータは、直接検査することもでき（例えば、移送システムまたはノズルの移動を検査することによって）、また、間接的に検査することも可能である（例えば、装置の前のデポジションによる実際の結果を検査し、予想結果と比較することによって）。こうした検査は、所定のアレイの製作中に実施することもできるし、あるいは、例えば、テストデポジション（「テスト・プリント」と称される場合もある）または前回のアレイデポジション（直前のアレイデポジションなどの）といった、前回のデポジションの間（又は前回のデポジションから）装置から獲得することも可能である。

【0022】本発明の方法の他の態様によれば、ターゲット駆動パターンは、デポジション装置のメモリに記憶され、少なくとも1つの動作パラメータに基準値からのエラーが存在すると、修正駆動パターンが、ターゲット駆動パターンから導き出され、修正駆動パターンを用いることによって、ターゲットアレイパターンと実際のアレイパターンの間の相違が減少することになる。

【0023】本発明は、1つ又はより多くの態様において、前記いずれかの方法に関して説明したタイプのものとすることができる、装置をも提供する。こうした装置には、1つの態様として、ターゲットアレイパターンと実際にデポジットされたアレイパターンとの相違を生じさせるターゲット駆動パターンを利用することになる基

準値からのエラーに対し少なくとも1つの動作パラメータを感知するためのセンサが含まれる。この装置は、センサデバイスによってエラーが検出されると、そのエラーに基づいて、ターゲット駆動パターンとは異なる修正駆動パターンを導き出すプロセッサも備えており、この修正駆動パターンは、これを用いることによってターゲットアレイパターンと実際のアレイパターンとの相違が減少する。

【0024】装置は、又、ターゲット駆動パターンを保存するため、プロセッサによるアクセス可能なメモリを備え得る。そしてプロセッサにおいてエラーが検出されなければ、ターゲット駆動パターンに従って装置を動作させる。プロセッサは、さらに、任意に修正駆動パターンをメモリに保存することもできる。あるいは、又、プロセッサは、上述のように、検出されたエラーに基づいて、ターゲット駆動パターンに基づく少なくとも1つの装置コンポーネントに対する命令に修正を加えることによって、アレイを製作するプローブのデポジション中に、修正駆動パターンを導き出し得る。装置は、さらに、既述のように、プロセッサによって制御される分配ヘッドと移送システムを備える得る。さまざまなパラメータは、やはり既述のところである。

【0025】他の態様では、装置は、基板上にターゲットアレイパターンをなすようにプローブを生じさせる、装置の基準動作パラメータに基づくターゲット駆動パターンを記憶するためのメモリを備える。装置のこの態様は、既述のタイプのエラー表示を受信して、修正駆動パターンを導き出すプロセッサも備える。

【0026】本発明は、さらに、既述の1つ又はより多くの装置タイプに使用することが可能なコンピュータ・プログラム製品を提供する。コンピュータ・プログラム製品には、コンピュータにロードされると、プロセッサに命じて、上述のステップを実行させるコンピュータ・プログラムが記憶されるコンピュータ可読記憶媒体が含まれる。

【0027】本発明の方法、装置、及び、キットによれば、いずれか1つ又はより多くの有効な利点が提供され得る。例えば、エラー（スポットがデポジットしないとか、スポット位置のエラーといった）が見つかったら、デポジションシステムは、製作プロセス中に、アレイの再加工を行うことが可能である（例えば、無スポットの形のエラーが見つかった位置にスポットをデポジットさせるための別のジェットを用いることによって）。また、アレイがエラー（スポット位置エラーまたはポリヌクレオチドの濃度エラーといった）伴って作製される場合、本発明の方法及び装置によって、所望の場合には、アレイの製作または使用中に、その存在を補償することができるほど十分にこのエラーを識別することができる。塩をも含有する、ポリヌクレオチド含有溶液（緩衝液など）は、ポリヌクレオチドが全く、あるいはほとんど存

在しない溶液からとりわけ容易に区別され、エラーの存在及びタイプの評価をいっそう助ける。アレイは、ターゲットアレイパターンに近い実際のアレイパターンになるように製作することも可能である。さらに、本発明は、比較的信頼性が高く、過剰なコストがかからない。

【0028】

【発明の実施の形態】本明細書において、相反する意図が示されない限り、下記の用語は、表示された特性を表すものとする。「バイオポリマー」は、1つ又はより多くの型の繰り返し単位を含むポリマーである。バイオポリマーは、生物学システムにおいて見いだされるものであり、特にペプチドまたはポリヌクレオチドを含み、加えて、このような化合物は、アミノ酸またはヌクレオチド類似体または非ヌクレオチド類から構成されるか、または、これらを含む。これには、従来のバックボーンが、非自然発生または合成バックボーンで置き換えられたポリヌクレオチド、及び、1つ又はより多くの通常塩基が、Watson-Crick型の水素結合相互作用に参加することが可能な合成塩基で置き換えられた核酸が含まれる。ポリヌクレオチドは、一本鎖または複数鎖構造を包含し、1つ又はより多くの鎖は、互いに完全にアライメントがとれている場合もあれば、いない場合もあり得る。「ヌクレオチド」は、核酸のサブユニットを表しており、ホスフェート基、5炭素糖、及び、含窒素塩基、並びに、こうしたサブユニットの類似体(analog)を包含する。このような類似体には、ポリマーの形(ポリヌクレオチドのような)で、2つの自然発生ポリヌクレオチドと類似したシーケンス特定のやり方で、自然発生ポリヌクレオチドとハイブリッド製作することが可能な、サブユニットの機能類似体(合成のもの、自然発生のものいづれも)が含まれる。例えば、これらには、米国特許第5,948,902号、及び、出所を問わずそこで引用された参考文献(その全てが、参考までに本明細書において援用されている)に記載のPNA及び他のポリヌクレオチドのサブユニットが含まれている。すなわち、「バイオポリマー」は、DNA(cDNAを含む)、RNA、及び、オリゴヌクレオチドを包含する。「オリゴヌクレオチド」は、一般に、長さがヌクレオチド約10~100個分のヌクレオチド・マルチマー(multimer)を表し、一方、「ポリヌクレオチド」は、任意の数のヌクレオチドを有するヌクレオチド・マルチマーを包含する。「バイオモノマー」は、同じまたは他のバイオモノマーと結合してバイオポリマー(例えば、その一方または両方が除去可能な保護基を有してもよい2つの結合基を有する単一アミノ酸またはヌクレオチド)を製作し得る単一ユニットを表す。バイオモノマー流体またはバイオポリマー流体は、それぞれ、バイオモノマーまたはバイオポリマーを含有する液体(典型的には溶液)を表す。「アレイ(array)」は、相反する意図が示されない限り、特定のバイオポリマー部分(moieties)(例えば、異なるポリヌクレオチド

シーケンス)を有する不連続の領域である1次元または2次元いずれかの構成を含む。本明細書全体を通じて、「上方」、「下方」、及び、「その」といった言葉が、重力に関する装置の特定の配向に関連して用いられているということも認識されるであろう。しかし、重力に関して、装置またはそのコンポーネントのいずれか1つの他の動作配向も可能であることは理解されよう。本明細書において、パルス・ジェットから分配される「小滴」が意味するのは、ただちに、パルス・ジェットの単一パルス(エジェクタの単一起動に対応)で分配される個々の少量の流体(大抵は約1,000pl未満)を表しているにすぎず、この用語はこの個々の少量の流体のいずれか特定の形状を要するものではない。「スポット」が使用される場合、文脈によっては、分配された小滴を乾燥させることによって生じる基板上の乾燥スポットを表している場合もあれば、まだ乾燥していない分配された小滴から生じる基板上の湿潤スポットを表している場合もある。「流体」は、本明細書では、液体を表すために用いられる。1つのアイテムが他のアイテムから「遠隔」であるというのは、それらが少なくとも異なる建物内にあり、少なくとも1マイル、少なくとも10マイル、または、少なくとも100マイルは離れ得ることを表す。

【0029】以下、本発明を添付図面について説明する。理解を容易にするため、可能な限り同一の参照数字が、図面に対し共通な同一の要素を指示するのに使用されている。

【0030】最初に、図1~図3を参照すると、典型的に、本発明は単一基板14の全表面にわたって多数の同一アレイ12(図1には、その一部だけしか示されていない)を製造する。ただし、所与の基板上に製作されるアレイ12は、同一である必要はなく、そのいくつかまたは全てが異なる場合もあり得る。アレイ12の各アレイは、基板14の表側11a上に多数のスポットまたは領域16を含む。典型的なアレイ12は、100~100,000の領域を含み得る。領域の全てが異なる場合もあれば、その一部または全てが同じ場合もある。各領域は、特定のアレイを有する所定のポリヌクレオチド、または、所定のポリヌクレオチド混合物を担持する。この概略が、図3に例示されているが、ここでは領域16は、異なるポリヌクレオチドアレイを担持するものとして示されている。

【0031】図4を参照すると、この装置は、基板14を装着できる基板ステーション20を備える。図4において、装着される基板は、基板14aとして識別され、一方、基板ステーション20に既に装着済みの基板は、基板14bとして識別される(これらは、両方とも、包括的に基板14として識別され、基板14bは後述のように切断されている)。基板14はガラス製である場合が多いので、基板ステーション20には、基板14にあまり高い圧力をかけずにこれを保持するため、適切な真空源(図示せず)に接続された真空チャックを備えることができる。装填

ステーション30(load station)が、基板ステーション20から間隔をあけて配置される。装填ステーション30は、ヘッド210に装填するための少量の異なる流体を保持することができる領域を備える、任意の構造とすることが可能である。例えば、装填ステーション30は、親水性領域において異なる小滴を保持するための別個の疎水性領域と親水性領域を有するガラス表面とし得る。代替案として、可撓性のマイクロタイター・プレート(microtitre plate)を使用することも可能である。図において、装填ステーション30の上方表面には、バイオポリマー流体の多数の個別小滴をその表面上に保持しておくのを補助するための小さいノッチ32が設けられている。ノッチ32または個々の流体の小滴を保持するための他の領域の数は、少なくともプリンタ・ヘッド210の貯蔵室の数に等しく(それを越えることも可能である)、ヘッド210のオリフィス214とアライメントがとれるように間隔をあけて配置されている。

【0032】分配ヘッド210は、ヘッド・リテーナ208(head retainer)によって保持される。ヘッド210は、ポジショニング・システム(positioning system)によって、装填ステーション30あるいは基板ステーション20のいずれかの方に向くように配置することが可能である。ポジショニングシステムには、上記ステーションのそれぞれに接続されたキャリッジ62、ライン66を介してプロセッサ140によって制御されるトランスポート60、及び、ライン106を介してプロセッサ104によって制御される第2のトランスポート100が含まれる。トランスポート60及びキャリッジ62は、矢印63の方向に移動させることにより、分配ヘッド210と向き合うステーション20及び30のいずれかの1軸位置決めを行うために使用され、一方、トランスポート100は、垂直方向202または方向204において、ヘッド210の位置の2軸調整を提供するために使用される。さらに、一旦、基板ステーション20とヘッド210が向き合う配置になると、その配置を使用して、典型的には、装着された基板14を横切って、走査線毎に、ヘッド208の走査が行われる(他の走査構成を利用することも可能であるが)。しかし、適切な構造を備えたトランスポート60及び100の両方、あるいはいずれか一方を使用して、ステーションのいずれかに対するヘッド210の必要な位置決め(上記走査を含む)を実施することが可能である。従って、本願書において、ある構成要素(ヘッド210など)の別の構成要素(ステーション20及び30のいずれか一方など)に対する「位置決め」と記載される場合には、もちろん、いずれかの構成要素または両方の組み合わせを移動させることによって、必要な移動を達成することが可能であることは理解されよう。

【0033】ヘッド・リテーナ208、従って、ヘッド210は、パージング流体源(source of purging)(図示せず)及び適合する制御圧力源と連絡し得る。さらに、パージング・ステーション及びクリーニング・ステーション

ンを設けて、ヘッド210の内側と外側の両方をクリーニングすることが可能である。ヘッド210は、インク・ジェット・タイプのプリンタに一般に用いられているタイプとすることが可能であり、例えば、平行する2つの列のそれぞれに150個の小滴分配オリフィスと、300個のオリフィスに連絡している、ポリスクリオチド溶液を保持するための6つのチャンバと、チャンバ内において、対応するオリフィスに向かい合う位置に配置300のエジェクタを備え得る。各エジェクタは、プロセッサ140の制御下において加熱素子として作用する電気抵抗器の形態をとる(代わりに、圧電素子を用いることも可能であるが)。接続されたエジェクタ及びチャンバの一部を備える各オリフィスは、対応するパルス・ジェットの範囲を限定する。従って、この構成の場合、300個のパルス・ジェットが存在するが、もちろん、例えば、所望に応じて、ヘッド210のパルス・ジェットを増減させる(例えば、パルス・ジェットを少なくとも10または少なくとも100)ことも可能である。この場合、エジェクタに単一電気パルスを印加することによって、小滴が対応するオリフィスから分配される。上記構成において、一般に、6つのインク溜容器(reservoirs)からなる各グループの約20のオリフィス(オリフィスの多くは、使用されておらず、グルーで塞がれている)が、同じ流体を分配する。ヘッド210のいくつかの構成要素は、部品番号HP51645Aとしてヒューレット・パッカード・カンパニーから入手可能な市販のサーマル・インク・ジェット・プリントヘッドの部品から改造することが可能である。

【0034】インク・ジェット印刷技術において周知のように、パルス・ジェットの単一起動事象において噴射される流体量は、とりわけ、オリフィス径、オリフィス長(オリフィスにおけるオリフィス部材の厚さ)、付着室のサイズ、及び、加熱素子のサイズを含む、いくつかのパラメータの1つ以上を変更することによって制御可能である。単一起動事象中に噴射される流体量は、一般に、約0.1~1,000pL、通常は、約0.5~500pL、大抵は、約1.0~250pLの範囲内である。流体がチャンバから噴射される一般的な速度は、約1m/sを超え、通常は、約10m/sを超え、約20m/s以上もの速さにすることも可能である。オリフィスが、エジェクタの起動時に、受け表面に対して移動中である場合、材料の実際の付着(デポジション)位置が、オリフィスに関する視野方向における起動時の位置ではなく、所与の距離及び速度について予測可能な位置になるのは明らかであろう。

【0035】スポット・サイズは、約10 μ mである最小値から約1.0cmである最大値までの範囲の幅(すなわち、円形のスポットの場合には径)を有し得る。極めて小さいスポット・サイズまたは特徴のあるサイズが所望される実施態様の場合、その幅が、約1.0 μ m~1.0mm、通常は、約5.0 μ m~500 μ m、大抵は、約10 μ m~200 μ mの範囲内の幅を有する小さいスポットをなすよう

10

20

30

40

50

に、本発明に従って材料をデポジットさせることが可能である。

【0035】この装置には、デポジット小滴が乾燥して、スポットが製作された、基板ステーション20上の基板14の1つ又はより多くのイメージを捕捉するカメラ300を含むイメージング・システムを有する検査ステーションをさらに備える。カメラ300は、基板全体14にわたるイメージの捕捉を容易にするため、ヘッド・リテーナ208（従って、ヘッド300）と共に移動するように取り付けられているが、所望の場合には、適合するカメラ300を固定位置に取り付けることも可能である。しかし、カメラ300から高解像度のイメージを得ることが必要とされ、また、一般的な基板は約12"×12"とすることができるので、カメラ300が、所与の基板14における全アレイ12の要求される解像度のイメージを同時に生じることはおそらく不可能である。従って、カメラ300を精密に移動させることが要求される。ヘッド210と共に移動させるためのカメラ300の装着は、トランスポート100によって既に与えられた精密な移動を利用する。もちろん、受光素子（ミラーなど）をヘッド210と一緒に移動するように取り付け、光をセンサに向けるように配置すれば（例えば、他の可動及び／または固定ミラーを利用して）、カメラの光センサは他の位置に取り付けることができる潜在的な可能性を有する。任意の適合するアナログまたはデジタル・イメージキャプチャデバイス（image capture device）（ライン・バイ・ライン・スキャナを含む）をカメラ300として利用することが可能であるが、もし、アナログ・カメラが用いられる場合、プロセッサ300には、適合するアナログ／デジタル変換器を備えるべきであり、所望であれば、さらに2つ又はより多くのカメラを使用することも可能である。プリンタ350、ディスプレイ310、スピーカ314、及び、オペレータ入力装置312と共に、ディスク・ドライブ320の形態のライタも設けられている。ライタ320は、ポータブル記憶媒体324（例えば、光または磁気ディスク）に書き込み可能な、光または磁気ライタ（例えば、CDまたはディスク・ドライブ）とすることが可能である。オペレータ入力装置312は、例えば、キーボード、マウス等とすることが可能である。プロセッサ140は、メモリ141にアクセスし、プリント・ヘッド210（とりわけ、中のエジェクタの起動）、位置決めシステムの動作、プリント・ヘッド210の各ジェットの動作、カメラ300からのイメージの捕捉、ライタ320、プリンタ350、ディスプレイ310、及び、スピーカ314の動作を制御する。メモリ141は、磁気、光、または、固体記憶素子（磁気または光ディスクまたはテープまたはRAM、または、他の任意の適合デバイス）のような、プロセッサ140がデータを記憶し、検索することが可能な、任意の適合するデバイスとすることが可能である。プロセッサ140には、本発明によって要求されるステップを全て実行するように適正なプログ

ラムングを施された汎用デジタル・マイクロプロセッサ、または、要求される機能を実施する任意のハードウェアまたはソフトウェアの組み合わせを含み得る。

【0037】基板14は、任意の所望の寸法を有し得る。しかし、カメラ300は、十分な解像度を有し、アレイの各スポットを弁別して、観察できなければならない。カメラ300がヘッド・リテーナ300共に移動することによって、基板全体14にわたる走査を行い、各アレイ12の各スポット16の良好なイメージが得られるように、十分な解像度で複数イメージを捕捉するのが容易になる。カメラ300は、約1〜100マイクロメートル、より一般的には、約4〜10マイクロメートルのピクセル・サイズをもたらず解像度を備えることが望ましい。

【0038】図6〜図8に示すように、カメラ300及び付属する光源（図示せず）に関するさまざまな構成を利用することが可能である。例えば、図6の場合、光源によって、基板14に対してある角度をなす入力光4が生じる。この構成の利点は、反射光5が基板14の表面から同じ角度で反射されるので、ガラス基板14が、カメラ300にとって暗く見える点にある。しかし、スポット16、とりわけ、その中の乾燥した塩結晶は、散乱光6の形で入射光4の一部を散乱させ、前記散乱光はカメラ300に送られる。これによって、プロセッサ140は、カメラ300から高コントラストのイメージを得ることが可能になる。図7には、代替構成が例示されている。図7の場合、入力光4は、基板14に対して垂直である。基板14の表面からの反射光5は、まっすぐに光源に送り返され、基板14の非被覆領域からカメラ300に極めて明るいイメージが与えられる。しかし、乾燥スポット16（とりわけ、その中の乾燥した塩結晶）によって、散乱光6が生じ、スポット16は、カメラ300にとって暗く見える。図6の構成と同様、図7の構成の構成によって、高コントラストのイメージが生じる。ポリヌクレオチドを含有しない乾燥スポット（ただし、その他は同じ）に対してポリヌクレオチドを含有する乾燥スポットの可視度を高めるために利用可能な任意の特定のタイプの塩の量は、様々な濃度の対象とする塩及びポリヌクレオチドを含有する乾燥スポットのイメージと、ポリヌクレオチドがない点を除けば同じ組成の乾燥スポットのイメージを比較することによる実験によって容易に決定することが可能である。後述の理由から塩の使用が望ましいが、上記構成の任意の1つにおいて、塩の代わりに、乾燥スポット中の光を散乱させる他の成分を使用し得ることは明らかである。

【0039】図8には、第3の構成が例示されている。この構成の場合、入力光4は、図7と同様、基板14に向けて直角に送られる。しかし、この場合、ポリヌクレオチド流体には、各スポット16によって、励起入力光4とは波長の異なる光6がカメラ300に送り返されるように、すでに蛍光色素が加えられている。カメラ300は、フィルタを使用して蛍光スポット16からその波長の光だ

けを検出することができる。図8の構成には、塩結晶が存在しなくても、スポット16が容易に検出されるという利点がある（すなわち、この構成では、ポリヌクレオチド溶液中の塩に頼っていない）。さらに、図8の構成の場合、アレイ12のスポット16は、試料に曝露された後及び観察される結合パターンの走査直前にイメージすることができる。ユーザは、その後、結果情報を利用して、結果を廃棄または修正することができる。

【0040】次に、本発明の方法による図4の装置の操作について以下に説明する。まず、メモリ141には、ターゲット・パターン（各スポットに関するターゲット位置及び寸法を含む）をなすように異なるポリヌクレオチドのスポット16をデポジットさせるため、ヘッド210の操作及び座標走査移動(co-ordinating scanning movement)を行うための初期小滴分配パターンが保持されているものと仮定する。この初期小滴分配パターンには、それに合わせて、ポリヌクレオチド溶液が各パルス・ジェットに装填されることになる命令（すなわち、「装填パターン」）が含まれている。この初期小滴分配パターンは、ターゲット・スポット・パターンに基づいており、適切な情報源（ポータブル磁気または光媒体、または、遠隔サーバ）から入力された可能性もあるし、あるいは、ターゲット・スポット・パターン及びヘッド210のパルス・ジェット構成に基づいてプロセッサ140によって決定されたものかもしれない。さらに、異なるバイオモノマーまたはバイオポリマーを含有する流体（または他の流体）の小滴が、装填ステーション30のそれぞれの領域（前述のタイタ・プレートのウェル、または、ノッチ32など）に配置されているものと仮定する。この配置は、パルス・ジェットの全てに装填するのに必要な体積を備えるガラス・ロッドを用いて、装填ステーション30に小滴の手動または自動ディペッティングまたはスポッティングによって達成され得る。ノッチ32上における配置パターンは、オペレータの知識によって決定するか、または、自動スポッティング・システムを制御することが可能な、あるいは、手動スポッティングの場合には、ディスプレイ310によってオペレータに適正な指示を与えることが可能なプロセッサ140によって決定することが可能である。以下のシーケンス(sequence)の操作は、相反する指示が行われない限り、オペレータによる初期起動の後、プロセッサ140によって制御される。

【0041】任意の所与の基板14に関する操作は、基本的に次の通りである。(i)ヘッド210にポリヌクレオチドを含有する溶液の第1のセットを装填する（例えば、所与のヘッドには、n個の異なる構成溶液を保持することが可能である）；(ii)多数のアレイの個々上への第1のセットのターゲット・パターンの提供を求める方法で、ヘッド210から基板14または1セットの基板に小滴を分配する；及び(iii)要求される全ての溶液が基板14に分配されるまで、第2のセット及びそれに後続するポリヌ

クレオチドを含有する溶液のセットを用いて、ステップ(i)から始まる前述のシーケンスを繰り返す（例えば、各アレイが $m \times n$ 個の構成要素を有する場合、シーケンスは m 回繰り返されることになる）。1つ又はより多くのイメージを捕捉して比較を行う検査は、所望に応じて、上記手順により、交互にあるいは多数回実行することができる。例えば、各サイクルのステップ(ii)の後で検査を実行することが可能である。所与の基板14の全てのアレイに対する検査を済ませてから、エンド・ユーザに対して出荷するのが望ましい。以上のステップについては、さらに詳細に後述することにする。

【0042】ヘッド210の装填シーケンスの間、プロセッサ140は、位置決めシステムに命じて、装填ステーション30上の適合するそれぞれの小滴に対して整合(aligned)がとれ、向かい合い、隣接するように、オリフィスと装填ステーション30とが向かい合うようにヘッド210を配置する。前述のように、いずれかの位置決め操作の間、トランスポート60による1つの軸に沿った移動、及び、トランスポート100による他の2つの軸に沿った移動によって、要求されるステーションと向かい合う位置にヘッド210を配置できる。プロセッサ140は、ヘッド210内の圧力を制御して、ヘッド内のチャンバ内部に各ポリヌクレオチド溶液をオリフィスを介して引抜き(drawing)により装填する。

【0043】基板14は、オペレータによる手動によって、あるいは、任意に、例えば、プロセッサ140などで制御される適切な自動駆動装置（図示されず）によって、基板ステーション20上に取り付けられる。

【0044】次に、デポジション・シーケンス(deposition sequence)を開始して、基板上にポリヌクレオチドを含有する流体の小滴の所望のアレイをデポジットし、基板上において、それぞれのターゲット位置に、それぞれのターゲット寸法で、ターゲット・パターンに基づく乾燥小滴が提供される。このシーケンスにおいて、プロセッサ140は、位置決めシステムにヘッド210の位置決めを実施させて、基板ステーション20、特に、ヘッド210と基板14の間に適正な距離を開けて取り付けられた基板14に向かい合うようにする。次に、プロセッサ140は、位置決めシステムに命じて、ヘッド210が基板14全体にわたって走査線毎に（または他の所望のパターンで）走査を行うようにし、一方、ヘッド210内のエジェクタの起動を調整して、ターゲット・パターンに従って小滴が分配されるようにする。必要または所望の場合、プロセッサ140は、ヘッド210が、ターゲット・パターンに従って小滴をデポジットさせ、基板14上に全アレイ12が製作されるまで、装填及び分配シーケンスを1回又はより多く繰り返すことが可能である。例えば、任意のあるアレイ12におけるスポット数は、少なくとも10、少なくとも100、少なくとも1,000、あるいは、少なくとも100,000にさえなる可能性がある。

10

20

30

40

50

【0045】この時点において、小滴分配シーケンスは完了する。次に、デポジションシステムによってデポジットした小滴が乾燥するように、十分な時間が経過した後、実際の全アレイパターンの1つ又はより多くのイメージがカメラ300及びプロセッサ140によって捕捉される。上記経過時間の一般的な値は、少なくとも約1秒の場合もあれば、あるいは、少なくとも約1分の場合もある。この時間は、小滴デポジットがデポジションステーション20においていつ完了したかを認知するプロセッサ140によって測定することができる。デポジションシーケンスの間、もし全ての小滴が、初期デポジションパターンに従って正しくデポジットされ、それ以上の移動を生じることなく乾燥した場合、ポリヌクレオチド・スポットのターゲットアレイパターンが得られる。しかし、実際には、上述のような要因のため、実際のスポット・パターンとターゲット・パターンは異なる可能性がある。従って、乾燥時間が経過すると、プロセッサ140は、基板14b上における実際のパターンの1つ又はより多くのイメージを捕捉する。ここで留意されるべきは、カメラ300または他の撮像装置に、絶えず基板14b又はその不存在を継続的に検分させることができるということである。この文脈においてイメージを「捕捉する」というのは、ただ単に、この場合、プロセッサ140が、分析のため、カメラ300または他の撮像装置からイメージを得るということを表しているだけのことにすぎない（例えば、所定の乾燥時間の経過後、プロセッサ140が、カメラ300から使用のための単一フレームを選択できる）。代替案として、所定の乾燥時間の経過後、プロセッサ140は、カメラ300に信号を送り、さらに後述するように、プロセッサ140が解析のために使用する単一フレームを捕捉させ得る。捕捉されたイメージは、プロセッサ140によってメモリ141に記憶することができる。

【0046】プロセッサ140は、次に、今や両方ともメモリ141に格納されている、捕捉されたイメージ内に含まれる実際のスポット・パターンとターゲット・パターンの比較を行う。このパターン比較は、スポット位置と寸法（各スポットの面積など）を特に包含し得る。プロセッサ140は、比較結果に基づいて信号を発生する。この信号は、例えば、対応する実際のスポットの位置に対する各ターゲット・スポットの位置の差（ターゲット・スポット位置と実際のスポット位置の重なり度によって測定することが可能である）を表した値とすることが可能である。この信号には、さらに、実際のスポットとターゲット・スポットのサイズの差を含むことも可能である。これらの位置及び寸法比較結果信号のそれぞれの値は、所定の許容差と対照してテストすることが可能である。実際のスポットの全比較結果値が、許容差内に含まれる（例えば、位置及びサイズ値が許容差内に含まれる）場合、そのスポットは、それ以上テストしなくても許容可能とみなされ（すなわち、エラーがないとみなさ

れ）、比較結果を記憶する必要はない。実際のスポットに、許容差を超える1つの比較結果値が含まれる場合、そのスポットにはエラーがあるとみなされ、エラー表示が、基板14b上の特定のアレイの識別子に関連づけてメモリ141に記憶される。記憶されたエラー表示には、特定のアレイにおけるスポット位置の識別子、及び、エラーのタイプ及び大きさが含まれる。例えば、スポット識別子以外に、エラー表示によって、特定のスポットが、基板上における他のスポットに対して識別された位置または基準位置に実際に配置されていること、あるいは、そのスポットが、所定の値の間違った面積を備えていることを識別することが可能である。留意すべきは、この時点において、任意により、許容可能とみなされたスポットの表示を記憶して、メモリ141に、各アレイにおける全ての実際のスポットの完全な実際のパターン（すなわち、「マップ」）が格納されるようにすることもできる点である。要するに、メモリ141には、従って、全てのスポットに関するエラーが格納されることになるが、任意によりこのマップには許容可能とみなされた全てのスポットに関する情報を納めることも可能である。

【0047】次に、14bなどの基板は、典型的に（必然ではない）カッター150（手動または自動で操作可能）によって所望の個数に切断され、それぞれ、1つ又はより多くのアレイを担持する分割セクション（セクション15など）が、さらに、それぞれのパッケージ（パッケージ340など）に送り込まれ、遠隔の顧客に配送される。

【0048】上記シーケンスは、所望する場合多数の基板14について順に反復することができる。任意のシーケンスにおいて、基板14上における各アレイの実際のパターンのイメージを捕捉し、実際のスポット・パターンとターゲット・スポット・パターン（とりわけ、実際のスポット位置または寸法とターゲットスポット位置または寸法）を比較した後、プロセッサ140は、以下に述べる中の任意のもので応答することが可能である。

【0049】プロセッサ140に、エラーに対していくつかある方法の任意の1つで応答するようにあらかじめプログラムしておくこともできるし、あるいは、ディスプレイ310において、いくつかの異なる応答オプションをオペレータに提示し、入力装置312によって、オペレータの所望の応答オプションが選択されるようにすることも可能である。特定の実施例では、プロセッサ140は、第1レベル及び第2レベルのエラー・テストで操作し得る。第1レベルのエラーは、所定の許容差内にあるスポット・エラーとみなし得る。第2レベルのエラーは、配列内の所定のスポット数（1つ又はより多く、あるいは10以上といった）が、1つ又はより多くの許容差を所定の量だけ超える場合に生じるものとみなすことが可能である。例えば、第2レベルのエラーは、アレイ内の多数のスポットがエラーを有する場合、または、より少ない

数のスポットが、所定の量だけ許容差を超えるエラーを有している場合に生じるものとみなし得る。この実施(Implementation)の場合、第1レベルのエラーは、関連するアレイ(または、同じ基板上の少なくともいくつかのアレイ)が、それでも有効である場合において、「許容可能」とみなされるエラーであり得る。一方、第2レベルのエラーは、そのアレイの使用を要しない(すなわち、拒絶される)とされるほど厳しいものとみなされる。基板14上の1つ又はより多くのアレイに第1レベルのエラーがある場合、プロセッサ140は、ドライブ320によって、これらのエラーの識別子がポータブル記憶媒体324に書き込まれるようにすることができる。代替案として、あるいは、追加案として、これらのエラーの識別子は、プリンタ350によって、機械に読み取り可能な文字(例えば、バーコード)または人間に読み取り可能な文字(例えば、英数字または他の文字)で、用紙354の形態の媒体に書き込むことも可能である。これらの識別子は、スポット・エラー・タイプ及びその大きさを特定する実際のデータを含み得る。あるいは又、これらの識別子は、プロセッサ140によって生成され、実際のエラー・マップと関連づけてメモリ141に記憶される独特な任意の識別子とすることができ、この結果、アレイのエンド・ユーザが識別子を用いて、メモリ141から実際のエラー・マップを検索することが可能になる(例えば、後述するように、通信回線を介して遠隔コンピュータから)。識別子の書き込まれる媒体は、各アレイと任意のこうした媒体を単一パッケージ340として一緒にまとめることによって、セクション15のようなセクションにおける対応するアレイと物理的に関連づけることが可能である。例えば、用紙354は、基板14の裏面に装着可能なように、粘着性のものとすることができ、ユーザに提供される基板14が多数のアレイ12を担持するという点で、媒体は、関連する(例えば、アレイ位置または数を基準にして)アレイの識別子を担持する。

【0050】第2レベルのエラーの場合、プロセッサ140には、エンド・ユーザが使用できないように、関連するアレイの拒絶を命じるようプログラムすることができ、これは、何通りもの方法で行い得る。例えば、プロセッサ140は、ディスプレイ310に命令を表示するか、スピーカ314によって命令を伝えることによって、オペレータに命じて、こうした識別されたアレイを手動で拒絶させることができる。オペレータは、例えば、拒絶されるアレイを有する基板14bなどの基板全体を処分することによって、アレイを拒絶することが可能である。あるいは又、自動装置を用いて、基板14を取り扱い、パッケージ340などのそれぞれのパッケージに送り込む場合、プロセッサ140は、拒絶される個々のアレイまたはこうしたアレイを有する基板14全体を廃棄物ビン(bin)に送り込むことができる。個々のアレイ及び基板14のそれぞれの部分が、1つ又はより多くのアレイを担持するセク

ション(セクション15など)に分割される(例えば、カット150による切断)場合、プロセッサ140は、第2レベルのエラーを有するアレイの識別子を記憶し、その位置を追跡して、分割後、そのアレイを担持する断片を廃棄物ビンに送り込む。

【0051】さらに、第2レベルのエラーの場合、あるいは、任意の選択されたエラーについて、オペレータが所望する場合(ディスプレイ310に示された選択画面に基づいて、入力装置312で選択することによって)、装置の動作を自動的に停止させ、ディスプレイ310またはスピーカ314によって可視または可聴オペレータ警報を発生させることが可能である。この警報には、エラー・タイプの識別子及びその大きさを含み得る。

【0052】同じアレイまたは異なるアレイに多数のエラーが生じる場合、プロセッサ140は、エラー原因を評価し得る場合がある。プロセッサ140は、とりわけ、ヘッド210にポリヌクレオチドを含有する流体が装填されるパターンと比較させる際、実際のスポット・パターンを使用してこの評価を実施することができる。このプロセスについては、図9を参照することによってより明確に理解することができる。下記の規則が、図9～図13のそれぞれにおける特定のスポットを識別するために使用される。すなわち、例示の各アレイ部分は、行番号(row numbers)('r'で始まる)と列番号(column numbers)('c'で始まる)が割り当てられる。1つのスポットの識別子には、図番号と後続する行番号及び列番号が含まれる。例えば、図9のスポット16aは、9r3c2として識別される。

【0053】図9を参照すると、サイズの異なる実線の円は、カメラ300によって捕捉されるイメージによって見得る実際の乾燥スポット16を表している。このアレイ部分は、図9で見た時左から右への1つのパスにおいて、それぞれが8つのパルス・ジェットである2つの行を有する仮想ヘッドによってデポジットされた小滴から製作されたものである。従って、この単純な事例の場合、列c1及びc2は、こうしたヘッドにおける対応するパルス・ジェットからの小滴のデポジションによって製作されたものである。同様に、列c3及びc4は、図9におけるヘッドの右への移動後に、同じ対応パルス・ジェットからの後続のデポジションによって製作されたものである。さらにヘッドを移動させ、作動させることによって、小滴がデポジットされ、列c5及びc6のスポット16が製作された。このヘッドには、図9の列方向に隣接したパルス・ジェットの各対が同じcDNA溶液を有するようなパターンであらかじめ装填された。従って、9r1c1及び9r2c1は、同じcDNAを有するはずである。同様に、例えば、以下の対の構成スポットは、それぞれが同じcDNAを有することになる(各対は、他の対と異なるcDNAを有する可能性がある)：9r5c1/9r6c1；9r7c1/9r8c1；9r1c2/9r2c2；9r3c2/9

r4c2; 9r5c2/9r6c2; 9r5c5/9r6c5; 9r7c5/9r8c5他。

【0054】図9において、スポット9r4c1（スポット16bとしても識別される）を除けば、全てのスポット16がターゲット位置にあり、通常の矩形アレイを形作っている。プロセッサ140は、実際の乾燥スポット・パターンとターゲット・パターンとを比較することによって、スポット9r4c1がそのターゲット位置17（図9の破線の円によって表示）から変位していることを確認し、変位の大きさ（方向を含む）を計算することが可能である。この変位は、所定の位置許容差を超える変位であると推定され、従って、スポット16bには変位エラーがある。一方、多数の実際のスポット16（スポット9r2c1、9r7c1、9r8c1、9r2c2他）の全面積は、ターゲット面積（例えば、スポット16aによって表される）よりもかなり小さくなる。これらの面積は、所定の面積許容差を超える量だけターゲット面積と異なるものと推定される。

【0055】プロセッサ140は、次に、必要に応じてヘッドの装填パターンと共に、乾燥スポットにおけるエラー・パターンを検査することによって、エラー原因の評価を試みることが可能である。例えば、スポット9r4c1は、エラーのないスポットr4c3及びr4c5と同じパルス・ジェットによってデポジットされたものである。従って、任意の事象におけるアレイのこの部分に基づいて（もっと大きい部分になると、代替表示が生じる可能性がある）、スポット9r4c1のエラーがランダムな要因（例えば、振動）によって生じたものであると推定しても、おそらく差し支えないかもしれない。一方、スポット9r2c1、9r2c3、及び、9r2c5は、それぞれ、面積エラーを示している。これは、パルス・ジェットのエラーである可能性もあり、あるいは、後述のように、パルス・ジェットが正常に機能していても、DNAの不足によって小さいスポット・サイズが生じた可能性もある。しかし、スポット9r1c1、9r1c3、及び、9r1c5は、何らのサイズ・エラーを示しておらず、隣接パルス・ジェットから分配された同じポリヌクレオチド溶液から製作されているので、そのエラーがその溶液ではなく、単一パルス・ジェットが、スポット9r1c1、9r1c3、及び、9r1c5の製作の原因となる推定しても差し支えない。ひるがえってスポット対9r7c1/9r8c1、9r7c3/9r8c3、及び、9r7c5/9r8c5を参照すると、これら全てのスポットには面積エラーがある。既述のように、これは、cDNA溶液または原因となるパルス・ジェットのエラーによって生じた可能性がある。しかし、2つの隣接ジェットが失敗する確率は、おそらくわずかであり、これらのスポット・エラーの最も可能性の高い原因は、おそらく、cDNA溶液のエラーである。1つ又はより多くのエラーが第2レベルのエラーとして処理されるか否かに関わらず、前述の評価から決

定されたスポット・エラーのいずれかの最もありそうな原因は、これら原因（例えば、潜在的なポリヌクレオチド含有流体エラー、又は潜在的なパルス・ジェットエラー）による潜在的なエラーとして、ディスプレイ310又はスピーカー314上に報告され得る。

【0056】次に、図10～図13を参照すると、これらは、ポリヌクレオチド溶液（特にcDNA溶液）における失敗が、著しく低減されたスポット面積として現れる得ることを示しており、他の要因は同じままである。すなわち、図10において用いられる溶液を得るために、800mlの水に、175.3gのNaClと88.2gのクエン酸ナトリウムを溶解させて“SSC”緩衝液を作製することができる。pHを、数滴の10NのNaOH溶液で7.0に調整する。量は、水で1リットルに調整され、その結果生じる溶液は、水で1/20の濃度に希釈される。行1～7内にスポットを製作するために用いられる溶液に関しては、cDNA濃度は、 $0.25 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ のSSC緩衝液によって提供された。行1～7及び10のそれぞれには、それぞれ異なるcDNAが含まれている。行8及び行9の場合、同じSSC緩衝液が、DNAを添加せずに用いられた。cDNAを含有する全てのスポットについて、直径が約70 μm の円形スポット・サイズが得られるように、同じ量の溶液がガラス基板上にデポジットされた。一方、DNAを含んでいない行8及び9の小滴は、面積がかなり小さい。同様に、図11～図13の全てにおいて同じDNAがSSC溶液に用いられたが、濃度は異なった。すなわち、図11の場合、偶数行（r8など）は、 $0.025 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ の濃度を使用するが、各奇数行（r7など）では濃度が $0.25 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ のcDNAをそれぞれ使用した。同様に、図12の場合、偶数行（r6など）は、 $0.25 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ のDNA濃度を使用し、一方、奇数行（r5のような）は、 $0.001 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ のDNA濃度を使用した。図13の場合、偶数行（r4など）は、 $0.005 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ のDNA濃度を使用し、一方、奇数行（r5など）は、 $0.025 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ のDNA濃度を使用した。同じ濃度においては、異なるcDNAのスポット・サイズにそれほど変化がない点に留意されたい。また、濃度変化が一桁の場合、スポット面積は確実に減少しないが、図10において明らかなように、濃度がはるかに高い小滴の場合、スポット・サイズは著しく減少する。従って、cDNA濃度の顕著なエラー（オペレータのエラーまたは増幅反応の失敗のために、cDNAが存在しない場合など）が、前述の塩溶液において検出され得る。

【0057】図14には、図10～13と同じ方法で製作されたアレイ上の乾燥スポットが例示されている。第1行の左側における最初の4つのスポットは、SSC中における濃度が $0.125 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ の第1のDNAを用いて調製された。第1行の右側における最後の4つのスポットは、最初の4つのスポットと同様にして、ただし、DNAなしで（すなわち、SSC溶液だけ）調製された。第2行の左側における最初の4つのスポットは、SSC塩が省かれた、

濃度 $0.50 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ の第1のDNAを使用した。第2行の右側における最後の4つのスポットは、濃度が $0.125 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ の第2のDNAを使用した。図14から明らかなように、乾燥スポット中に塩が存在すると、DNAの可視度

【0058】場合によっては、プロセッサ140は、エラーの原因を評価するだけでなく、エラーの補償も行うこともできる。例えば、パルス・ジェットの動作不良の場合、プロセッサ140は、初期小滴分配パターンを変更して、疑わしいパルス・ジェットの使用が回避される新たな分配パターンを製作することが可能である。この新たな分配パターンは、さらに、プロセッサ140によってメモリ141に記憶されて、新たな初期分配パターンになり、その後、別のエラー・パターンによって、別の潜在的なエラー原因が示されるまで（その場合、小滴分配パターンを再び変更することが可能である）、プロセッサ140によって、同じターゲット・パターンのアレイに関する後続の小滴分配が実施される。製作されるアレイ及び分配ヘッドのパルス・ジェット構成に従って、新たな分配パターンは基板に対して初期パターンよりも1回又はより多いヘッドの追加パスを要求できる。

【0059】遠隔顧客は、パッケージ340などのパッケージを受け取ると、適合する条件下（ハイブリッド製作条件など）において、受け取ったセクション15を既知の方法で試料（ラベル付けが可能な）に曝露し得る。結果生じる観察された結合パターンは、リーダー162によって判定することができる。リーダー162は、例えば、既知の方法でラベルの蛍光を検出できるようにし得る。言うまでもなく、デポジションの間、ポリヌクレオチドを含有する流体において第1の蛍光化合物を使用して、カメラ300及びプロセッサ140が、第1の化合物の蛍光に基づいて実際のスポット・パターンを識別できるようにする場合、リーダー162が、ラベルではなく、第1の蛍光化合物の蛍光を検出するのを回避するため、いずれかの蛍光ラベルが、第1の蛍光化合物とは異なるスペクトル（及び、好ましくは実質的な長さ）を発光することが望ましい。この状況において、リーダー162は、特にラベルの蛍光を検出ことが可能な検出器を当然有すべきである。

【0060】リーダー160は、ポータブル記憶媒体324の識別子または用紙354の識別子を読み取ることが可能である。用紙354の識別子が人に読み取り可能な文字である場合、リーダー160は、単なるオペレータ入力装置とすることが可能である。リーダー160によって読み取られた識別子に、エラー・マップの形をなす実際のエラー表示が含まれている場合、リーダー162は、このデータを利用して、観察された結合パターンの初期判定に修正を加えるか、または、エラー・パターンに関して受け取ったエラー表示に基づいて、判定結果を変更することが可能である。例えば、エラー表示が、スポット16に欠陥

があり、使用してはならないというものであれば、リーダー162は、そのスポットからの蛍光に関する判定をスキップすることによって、観察された結合パターンの初期判定を修正することが可能である。あるいは又、上述のように、リーダー160によって読み取られた識別子は、プロセッサ140によって生成され、上述のように、実際のエラー・マップに関連づけてメモリ141に記憶された独特の任意の識別子とすることが可能である。この場合、エラー・マップは、通信チャネル（インターネットを含むネットワークなど）を介して、通信モジュール144及びプロセッサ140と連係して動作する通信モジュール164によって、遠隔メモリ141から検索することが可能である。この構成において、プロセッサ140は、遠隔サーバの働きをする。検索が済むと、リーダー162は、既述のように、エラー・マップを利用して、セクション15の初期読み取りの制御または読み取ったデータの補正を行うことが可能になる。

【0061】上述の特定の実施態様は、もちろん、修正を加えることが可能である。例えば、あるパターンのアレイが所望の場合、図1のアレイ12の編成行及び列とは異なる、さまざまな幾何学アレイの任意の1つを構成することが可能である。例えば、アレイ12は、基板表面全域に一連の曲線行をなす構成（例えば、一連の同心円または半円のスポット）等を施すといったことが可能である。同様に、乾燥スポット16のパターンを図2の編成行及び列から変更して、例えば、基板表面全域にわたる一連の曲線行（例えば、一連の同心円または半円のスポット）等が含まれるようにすることも可能である。

【0062】図15を参照すると、図示の装置は、図4の装置の大部分と同様であり、対応する部分には同じ番号が付されている。図15の装置は、やはり、装填ステーションを備えることができるが、これは、簡略化のため示されていない。この装置には、もう1つのカメラ304の形態をとるセンサ、並びに、位置エンコーダ31及び34も含まれている。基板ステーション20にピンまたは同様の手段（図示せず）を設けて、基板14と基準位置のアライメントがほぼとれるようにすることが可能である。基板ステーション20には、基板14はガラス製の場合が多いので、あまり圧力をかけすぎないようにして、基板14を保持するため、適合する真空源（図示せず）に接続された真空チャックを含むことが可能である。エンコーダ31は、プロセッサ140との通信によって、基板ステーション20（従って、基板ステーション20に正しく配置された場合には、基板14）の正確な位置に関するデータを供給し、一方、エンコーダ34は、ホルダ208（従って、ホルダ208に正しく配置された場合には、ヘッド210）の正確な位置に関するデータを供給する。線形位置に関するデータを供給する、光学エンコーダのような任意の適合するエンコーダを利用することが可能である。図15の装置の場合、基板ステーション20の角度的位置は、プロセッ

サ140の制御下において、軸202周囲で基板ステーション20を回転させることが可能なトランスポート120によって得られる。一般に、基板ステーション20（従って、装着された基板）は、カメラ300で基板14上の1つ又はより多くの標準マーク（とりわけ、標準マーク18）を検分することにより、プロセッサ140によって判定される基板14の観察された角度的位置に応答し、プロセッサ140の制御下において、トランスポート120によって回転される。この回転は、基板14が、分配ヘッド210に対して所定の角度的関係に達するまで続行されることになる。正方形または矩形状の基板の場合、一般に、取り付けられた基板14を回転させて、1つのエッジ（縦または横）と軸204に沿ったヘッド210の走査方向とのアライメントがとられることになる。

【0063】ヘッド210の標準マーク及び／またはヘッド210のノズル位置を検分するために、カメラ340が配置されている。典型的な標準マークが、ヘッド210の側部に標準マーク211として見えるように示されているが、実際には、カメラ340によって検分される標準マークは、ヘッド210の下側につけることが可能である。カメラ300の形をとるセンサは、基板上における基準マーキング18の位置（並びに、上述のデポジションスポットの位置）を観察することも可能である。カメラ300及び304は、プロセッサ140との通信を行うが、それぞれ、約1〜100マイクロメートル、より一般的には、約4〜50マイクロメートル、または、1〜5マイクロメートルものピクセル・サイズをもたらし解像度を備えているべきである。こうしたカメラに、任意の適合するアナログまたはデジタル撮像装置（ライン・バイ・ライン・スキャナを含む）を使用することが可能であるが、アナログ・カメラが使用される場合、プロセッサ140には、適合するアナログ／デジタル変換器を含むことが望ましい。さらに、別の数のカメラを利用することも可能である。例えば、カメラ300及び304の代わりに、正しい配向及びパラメータをもつ単一のカメラを利用することも可能である。

【0064】上述のように、プロセッサ140には、必要なプログラム・コードを備えたコンピュータ可読媒体によって、後述のように、それに要求される機能の全てを実行するように適正にプログラムされた汎用デジタル・マイクロプロセッサを含むことが可能である。言うまでもないことではあるが、この明細書全体を通じてプロセッサ140などの任意の「プロセッサ」に言及する場合、それには、必要な機能を実施する任意のハードウェア及び／またはソフトウェアの組み合わせが包含される。例えば、移送システムにエラーがある場合、デポジション装置の移送システムを検査することによって取得した測定エラー・データを用いて、米国カリフォルニア州ランチョ・コルドバのRSF Elektronik社から入手可能なProgrammable Error Correction PKE 80などの装置にプログ

ラムすることによって、修正駆動パターンを得ることが可能である。ターゲット駆動パターンを供給するマイクロプロセッサは、上記プログラムされた装置と共に、本発明の「プロセッサ」として機能する。プログラミング内容は、遠隔のプロセッサ140に供給することもできるし、メモリ141のようなコンピュータ・プログラム製品、または、メモリ141に関連して後述するデバイスの任意の1つを用いた他の何らかの携帯用または固定式コンピュータ可読記憶媒体に、あらかじめ保存しておくことも可能である。例えば、磁気または光ディスク324aは、プログラム内容を格納することができ、ディスク・リーダー326によって読み取ることが可能である。

【0065】次に、図4及び図16に関連して、本発明の方法による、図15の装置の働きについて述べる。まず、メモリ141がターゲット駆動パターンを保持しているものと仮定する。このターゲット駆動パターンは、必要に応じて、装置のコンポーネントを駆動し、基板14上にターゲットアレイ（各スポットに関するターゲット位置及びターゲット寸法を含む）を製作するための命令であり、例えば、トランスポート60及び100に対する移動コマンド、並びに、ヘッド210及び基板14の移動と関係したヘッド210の各パルス・ジェットに対する噴射コマンド、並びに、各パルス・ジェットにどのポリヌクレオチド溶液（すなわち前駆物質）を装填すべきかに関する命令（すなわち、「装填パターン」）を含んでいる。このターゲット駆動パターンは、ターゲットアレイパターンに基づくものであり、適合する情報源（そのどれもが、プロセッサ140との通信を行う、入力装置312、ポータブル磁気または光媒体、または、遠隔サーバなど）から入力される可能性もあるし、あるいは、入力されたターゲットアレイパターン（前述の適合する情報源の任意の1つを用いて）及びあらかじめ分かっている装置の基準動作パラメータ（400）に基づいて、プロセッサ140によって決定された可能性もある（402）。更に異なるバイオモномер又はバイオモномер含有流体（又は他の流体の小滴は充填ステーションのそれぞれの区域（図示せず）に置かれていると仮定されるであろう。引続くシーケンスの作業は、相反する指示がない限り、引続く初期オペレータ起動の後、プロセッサ140によって制御される。

【0066】任意の所与の基板14に対し、作業は基本的に下記の通りである：(i)基準動作パラメータ及びターゲット・ポリヌクレオチドアレイパターンに基づいて、ターゲットアレイパターンを得るためのターゲット駆動パターン（既に与えられていなければ）を決定する（402）；(ii)センサ300、304からの動作パラメータ・データ（404）を検査して（406）、ターゲットアレイパターンと、それを用いるとデポジットされるであろう実際のアレイパターンとの間に相違を生じさせるターゲット・パターンを結果として用いることになる、基準値からのエラーを求める；(iii)1つ又はより多くの動作パラメータに

エラーがなければ(406)、ターゲット駆動パターンに従って装置を動作させる；(iv) 1つ又はより多くの動作パラメータ(406)にエラーがあれば、プロセッサ140は、エラーに基づいて、ターゲット・パターンから修正駆動パターンを導き出し、修正駆動パターンを用いることによって、ターゲットアレイパターンと実際のアレイパターンとの相違が、ターゲット駆動パターンを用いた場合に生じたであろう相違よりも減少するようにする。

【0067】基準パラメータと実際の検知パラメータとの相違は、所定のしきい値に合致するか、それを超える場合、任意により、単なる動作パラメータにおける「エラー」として分類することが可能である。図15の装置に生じる可能性のある動作パラメータ・エラーの特定の例には、下記の任意の1つ又はより多くが含まれる。

1. エンコーダ31またはエンコーダ34に対する基板14の位置決めが、不正確に行われ得る。
2. エンコーダ34に対するヘッド210の位置決めが、不正確に行われ、あるいは、装置に多数ヘッド210が存在する場合、その1つ又はより多くが互いに不正確に位置決めされ得る。
3. ヘッド210は、非対称（配向エラー）となる場合があるので、そのノズルが、エンコーダ34に対する所望の位置及び／または配向からずれる。
4. エンコーダ31、34が、固有のエラーを有し得る場合があるので、間違った位置を報告する。
5. 基板14、または、エンコーダ31、34のいずれかが、熱膨張で損傷し得る。
6. 基準軸63の方向（ヘッド210の走査方向204に対して直交する）に基板を移動させるために用いられるトランスポート60及びキャリッジ62は、やはり、熱膨張による固有のエラーを有するか、あるいは、基準軸63からはずれて（軸204の方向における非直線的ずれ及び／または軸202の方向における不均一なずれを生じて）動作する可能性がある。さらに、コンポーネントの欠陥によって、トランスポートがアップ・エラー(Abbe error)を被る可能性がある。
7. ヘッド210のノズルが、意図する角度に対してある角度をなして噴射し得る。上記動作パラメータ・エラーは、プロセッサ140によって検知し、下記のように、実際の駆動マップを導き出すために利用することが可能である。

1. 基板14の実際の位置は、カメラ300で標準マーク18を観察することによって求めることができる。基板ステーション20に異なる基板が繰り返し配置される場合には、このエラーは、その配置毎に求めればよい。

2. ヘッド210の位置は、カメラ304で標準マーク211及び／またはノズル自体を観察することによって求めることが可能である。望ましい実施態様の場合、同じカメラを用いて、この観察及び基板の標準マーク18の観察が行われるが、この方式には、カメラ間の較正が不要になる

という利点がある。

3. 2と同じ。

4. エンコーダのエラーのレーザ干渉計マッピングは、当該技術において確立した方法であり、エンコーダに沿った多くのポイントにおける相対的エラーの測定を可能にする。

5. 熱膨張は、カメラ300で基板の標準マーク18を繰り返し観察することによって、及び、カメラ304、または、任意により2つのカメラで、移動後、ヘッドの標準マーク211を繰り返し観察することによって測定することが可能である。代替案として、サーミスタ(thermistor)を利用し、予測熱膨張を計算することが可能である。

6. トランスポート60及びキャリッジ62の動作エラーは、カメラ300によってマッピングすることが可能であり、熱膨張は、カメラ（または、任意により2つのカメラ）でキャリッジ62の標準マークを観察することによってマッピングすることが可能である。非直線度及び／または均一性は、レーザ干渉計測定によって求めることが可能である。一般に、移送システムにおけるアップ・エラーのレーザ干渉計測定によるマッピングは、既知の技法である。

7. カメラ（カメラ300など）でテスト・プリント・パターンを観察して、小滴の配置を観察することが可能である。乾燥小滴または液体小滴の観察に適した方法については、上述のところである。

【0068】この装置は、従って、下記のように動作させられる(410)。(a)ヘッド210に第1のセットをなすポリヌクレオチドを含有する溶液またはその前駆物質を装填する（例えば、所与のヘッドによって、 n 個の異なる構成溶液を保持することができ得る）；(b)ターゲットまたは修正駆動パターンに従って、基板14または1セットの基板にヘッド210から小滴を分配し、多数アレイ12のそれぞれに第1のセットに関するターゲットアレイパターンが製作されるようにする；(c)第2のセット及びその後続セットをなすポリヌクレオチドを含有する溶液またはその前駆物質によって、必要とされる全ての溶液が基板14に分配されるまで、ステップ(i)から始まる前述のシーケンスを繰り返す（例えば、各アレイが $m \cdot n$ の構成要素を備え、あらかじめ合成されたポリヌクレオチドが分配される場合、シーケンスは、 m 回繰り返されることになる）。任意により、動作パラメータ・データが得られるようにするもう1つの手段として、デポジットしたアレイについて、例えば、カメラ300で1つ又はより多くのイメージを捕捉し、デポジットしたアレイパターンとターゲットアレイパターンを比較することによって、検査することが可能である。上記比較結果の差は、特定のタイプのエラーを示している可能性がある（例えば、ヘッド210の単一ノズルが、ヘッド210の他のノズルに対して間違った配向を施されている）。例えば、検査は、各サイクル毎に、ステップ(c)の後で実施

することが可能である。所与の基板14の全アレイの検査が済んでから、エンド・ユーザに出荷することが望ましい。上記ステップについては、以下でさらに詳述することにする。

【0069】プロセッサ140によって行われる修正の方法については、図17～図19を参照することによってより容易に理解することができる。すなわち、図17は、ターゲット駆動パターンの一部に関するメモリ141内のイメージを表している。このパターンは、 3×2 のマトリックスをなす分配ジェットを備えた（図17～図19において、3つのジェットが垂直方向に、2つのジェットが水平方向に配置された）分配ヘッドによって生成されたものであり、従って、全てのジェットの噴射の後、ヘッドを変位させ、さらに、全てのジェットのもう1つの噴射が必要になる。従って、図17は、デポジション装置の全ての関連コンポーネントが、その通常のパラメータに従って動作している（この文脈において、「動作」には、静的か動的はともかく、正しい位置決めが含まれる）場合の、ターゲットアレイパターンの外観に対応する。しかし、プロセッサ140は、カメラ300による前回のテスト・プリントの観察結果に基づき、スポット16aを製作するヘッド210のノズルの相対的配向にエラーがあるものと判定する。同様に、スポット16bを製作するヘッド210のノズルによってデポジットした流体量にエラーがあるものと判定される。次に、プロセッサ140は、修正駆動パターンを導き出すが、図17には、修正駆動パターンのメモリ内におけるイメージが例示される。この修正駆動パターンには、測定されたエラーの逆が組み込まれる。すなわち、スポット16aの変位（図18において見た場合の上方向）を修正するため、実際の駆動イメージには、ヘッドを図17の基準位置より下方に移動させて（図19において見た場合）、図18の変位を補償する命令が含まれることになる。同様に、フィーチャー16bを製作するジェットによって噴射される予測量（すなわち、基準量）未満の量を修正するため、実際の駆動イメージには、そのジェットが、多数スポットの噴射またはより大きいエネルギーによる噴射を行って（これは、図19において拡大されたフィーチャー16bとして表示）、少量エラーの補償を行うようにさせる命令が含まれることになる。あるいは又、実際の駆動イメージは、所定の許容差を超える可能性のある基準値からの偏差に遭遇すると、ヘッドの別のジェットにスイッチし、それに従って、異なるジェットの異なる位置を補償する命令とすることが可能である。図18に示すエラーは、個々のスポットに関連しているが、他のエラーは、全てのエラーに関連しているので一般的である得る。例えば、基板ステーション20における基板14の位置エラーは、一般的なエラーであり、修正駆動パターンは、ターゲット駆動パターンと同じであるが、このエラーを補償するため、位置決めシステムを基準位置からオフセットする、トランスポート60、100、1

20の1つまたは任意の組み合わせに対する単一命令などの位置決めシステムに対する1セットのオフセット命令が追加されたものとしてすることが可能である。

【0070】基板14は、オペレータによって手動、あるいは、任意により、例えば、プロセッサ140の制御を受ける適切な自動駆動装置（図示せず）によって基板ステーション20に搭載される。

【0071】次に、デポジションシーケンスが開始されて、所望のアレイをなすポリスクレオチドを含有する流体の小滴が基板上にデポジットされ、上述のように、乾燥小滴がそれぞれターゲット・パターンに従って、それぞれのフィーチャー位置及び寸法になるように、基板上に製作される。既述のように、この場合、プロセッサ140は、ターゲットまたは修正駆動パターンに従って装置を操作する。

【0072】この時点において、小滴分配シーケンスが完了する。

【0073】上述の実施態様の代替案においては、修正駆動パターンは、小滴のデポジション開始前に導き出されるのではなく、「実行中に」生成することが可能である。この実施方法の1つでは、修正駆動パターンは、検出されたエラーに基づいて、少なくとも1つのデポジション装置のコンポーネントに対するターゲット駆動パターンに基づく命令に修正を加えることによって生成される。これは、プローブまたはプローブ前駆物質のデポジションの間に実施される。例えば、エンコーダ34は、単にある空間周波数でヘッドにパルスを送るだけのタイプとすることが可能であり、こうした各パルス毎に、イメージ・ファイルが駆動電子回路にどのノズルから噴射させるべきかを命じる。メモリ141の修正駆動パターンを取り出し、エンコーダ・パルスによって正確にプリントさせるのではなく、プロセッサ140によってエンコーダ信号に処理を加えることによって、歪みのないイメージを正確にプリントさせることが可能である。

【0074】本発明の装置、方法、または、コンピュータ・プログラムの場合、エラーが検出されるとターゲットアレイパターンから実際にターゲット駆動パターンを導き出すのではなく、代わりに、単にターゲット・パターン、基準条件及び検出エラーから修正駆動パターンを導き出すことが望ましい。これは、少なくとも、所与のアレイの製作が開始される前に、エラーが検出されると（例えば、既に製作済みのアレイを検査して、動作パラメータを検査した結果として）、こうしたアレイの製作が開始される前、又は、こうしたアレイの製作中に実施することが可能である。さらに、ターゲット駆動パターンは、メモリに保存することもできるし、あるいは、ただ単に実際のアレイ製作中に導き出して、命令として直接装置コンポーネントに送ることも可能である。

【0075】本発明の方法及び装置は、可撓性基板及び剛性基板の両方を含み、さまざまな異なる基板のいずれ

かの表面にバイオポリマーまたは他の成分をデポジットするために使用することが可能である。望ましい材料は、デポジション材料を物理的に支持し、デポジションプロセスの条件及び特定のアレイを使用する場合に遭遇する可能性のある任意の後続処理または取扱いまたはプロセスの条件に耐えるものである。アレイ基板は、単純な構造から複雑な構造に及ぶさまざまな構造の任意の1つをとり得る。従って、基板は、例えば、スライドまたはプレート構造として、矩形または正方形またはディスクのようなほぼ平坦な形状を有し得る。多くの実施態様において、基板は、典型的に縦が約4mm~200mm、通常は、約4mm~150mm、より通常は4mm~125mmの範囲であり、横が約4mm~200mm、通常は、約4mm~120mm、より通常は4mm~80mmの範囲であり、厚さが約0.001mm~5.0mm、通常は、約0.1mm~2mm、より通常は0.2mm~1mmの範囲である。矩形の固体として成形されることになる。アレイの構造は、製造、取扱い、及び、使用上の考慮事項に従って選択することが可能である。

【0076】基板は、様々な材料のいずれか1つから製作することが可能である。例えば、研究及び関連用途に用いるための結合対アレイの生産が所望される場合など、ある実施態様において、基板を製作することができる材料は、原則的には、ハイブリッド化(hybridization)中、低レベルの非特異的結合を示すべきである。多くの状況において、可視光及び/または紫外光に対して透明な材料を用いることも望ましい。可撓性基板については、ナイロンフィルム並びにその誘導体が、特にこの実施態様において有効である場合、関与する材料には、ナイロン(改質と非改質の両方)、ニトロセルロース、ポリプロピレン等が含まれる。剛性基板については、関与する特定の材料には、ガラス、プラスチック(例えば、ポリテトラフルオロエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリカーボネート、その混合物等)、金属(例えば、金、プラチナ等)が含まれる。

【0077】ポリヌクレオチド組成物または他の成分がデポジットされる基板表面は、平滑またはほぼ平坦な場合もあれば、くぼみまたは隆起といった凹凸を備える場合もある。この表面は、望ましい方法で表面特性を修飾する働きをする1つ又はより多くの異なる化合物層で修飾することが可能である。こうした修飾層は、存在する場合、典型的には、厚さが単分子厚~約1mm、通常は単分子厚~約0.1mm、より通常は単分子厚~約0.001mmの範囲にわたることになる。重要な修飾層には、金属、酸化金属、高分子、小有機分子等のような無機層及び有機層が包含される。重要な高分子層には、ペプチド、多核酸、または、そのミメティック(mimetics)(例えば、ペプチド核酸等)；多糖、リン脂質、ポリウレタン、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリ尿素、ポリアミド、ポリエチレンアミン、硫化ポリアリーレン、ポリシロキサン、ポリイミド、ポリアセテート等が含まれる。高分

子が、ヘテロポリマーまたはホモポリマーとすることができ、それに付加される(例えば、共役させられる)独立した官能部分を有する場合もあれば、有しない場合もある。

【0078】上述の特定の実施態様に対しては、もちろん、様々な修正を加えることが可能である。従って、本発明は、これまでに詳述した特定の実施態様に制限されるものではない。

【図面の簡単な説明】

10 【図1】 本発明の方法及び装置によって製作することが可能な、多数(multiple)アレイを担う基板の透視図である。

【図2】 図1の単一アレイの識別可能な個々の領域のいくつかを示す図1の一部に関する拡大図である。

【図3】 図2の一部の拡大断面図である。

【図4】 本発明の装置の概略図である。

【図5】 図4の装置の装填ステーションの拡大断面図である。

20 【図6】 図4の装置のイメージング・システムのコンポーネントに関するさまざまな構成を示す図である。

【図7】 図4の装置のイメージング・システムのコンポーネントに関するさまざまな構成を示す図である。

【図8】 図4の装置のイメージング・システムのコンポーネントに関するさまざまな構成を示す図である。

【図9】 パターン評価によって、エラーをいかにして表示することができるかを示す、あるアレイの乾燥スポットの拡大略示平面図である。

【図10】 DNA濃度がそれぞれに異なる実際のアレイの乾燥スポットの拡大写真である。

30 【図11】 DNA濃度がそれぞれに異なる実際のアレイの乾燥スポットの拡大写真である。

【図12】 DNA濃度がそれぞれに異なる実際のアレイの乾燥スポットの拡大写真である。

【図13】 DNA濃度がそれぞれに異なる実際のアレイの乾燥スポットの拡大写真である。

【図14】 塩が存在する効果を示した、図10~図13と同様の写真である。

【図15】 図4の装置と同様の、本発明のもう1つの装置を示す図である。

40 【図16】 本発明の方法を示すフローチャートである。

【図17】 本発明の方法の作用を示すメモリ・イメージである。

【図18】 本発明の方法の作用を示すメモリ・イメージである。

【図19】 本発明の方法の作用を示すメモリ・イメージである。以下に、本発明の本発明及びその好ましい実施の態様を要約して示す。

1. 基板上にポリヌクレオチドアレイを製作する方法であって、(a)ポリヌクレオチドデポジションシステム

を作動させて、前記基板上にポリヌクレオチドを含有する流体小滴のアレイをデポジットし、乾燥すると、ポリヌクレオチドを含有するスポットのターゲット・パターンを提供するステップと、(b)前記システムによってデポジットした小滴が乾燥するのに十分な時間を経過させ、実際のパターンの乾燥スポットが生じるようにするステップと、(c)前記実際のパターンを観察するステップと、(d)前記実際のパターンと、ポリヌクレオチドを含有するスポットの前記ターゲット・パターンを比較するステップ、とを含む方法。

2. 1つ又はより多くのポリヌクレオチドを含有する流体に、それぞれ、ポリヌクレオチドの溶液と、ポリヌクレオチドのイメージングを強化するのに十分な量の塩が含まれている、上記1に記載の方法。

3. 基板上にポリヌクレオチドアレイを製作する方法であって、(a)ポリヌクレオチドをデポジットするシステムを作動させて、前記基板上にポリヌクレオチドを含有する流体小滴のアレイをデポジットし、デポジットされる実際のパターンとは異なる可能性のある、ポリヌクレオチドを含有するスポットのターゲット・パターンを提供するステップと、(b)前記実際のパターンのイメージを捕捉するステップと、(d)前記実際のパターンとポリヌクレオチドを含有するスポットの前記ターゲット・パターンを比較するステップと、(e)1つのアレイで1回又はより多くの比較結果が所定の許容差を超えると、前記アレイに関連したエラー表示を発生するステップと、(f)媒体にエラー表示またはエラー表示の識別子を書き込み、前記媒体と前記アレイを物理的に関連させ、前記エラー表示の識別子が前記媒体に書き込まれると、前記エラー表示に関連したメモリに前記識別子を記憶するステップとを含む方法。

4. エラー表示の識別子を担持する媒体に結合された、基板上におけるポリヌクレオチドアレイのエラーを識別する方法であって、前記識別子と前記エラー表示が記憶されている遠隔サーバに前記識別子を伝達するステップと、それに応答して、前記遠隔サーバから前記エラー表示を受信するステップと、前記アレイを生物学的試料に曝露するステップと、前記曝露されたアレイの観察結合パターンを判定するステップと、前記受信エラー表示に基づいて前記判定を修正するか、または、前記判定結果を変更するステップを含む方法。

5. 基板上にポリヌクレオチドのアレイを製作する方法であって、(a)ポリヌクレオチドをデポジットするシステムを作動させて、前記基板上にポリヌクレオチドを含有する流体小滴のアレイをデポジットし、ポリヌクレオチドを含有するスポットのターゲット・パターンを提供するステップと、(b)デポジットされたスポットの実際のパターンを観察するステップと、(d)デポジットされたスポットの前記実際のパターンとポリヌクレオチドを含有するスポットの前記ターゲット・パターンとを比

較するステップを含み、前記ポリヌクレオチドデポジットするシステムに、多数の小滴ディスペンサを備えた流体分配ヘッドが含まれていることと、さらに、アレイに対する1回又はより多くの比較結果が所定の許容差を超えると、エラー表示を発生するステップが含まれる方法。

6. 多数のエラー状態が発生した場合、同じ小滴ディスペンサに原因があるか否かを評価するステップと、前記評価によって、同じ小滴ディスペンサに原因があることが明らかになると、前記原因となった小滴ディスペンサの表示を含む、可視または可聴オペレータ警報を発生するステップが含まれる、上記5に記載の方法。

7. 前記原因となった小滴ディスペンサの前記表示に、その小滴ディスペンサによって分配されるようあらかじめ選択された、ポリヌクレオチドを含有する流体における潜在のエラーの表示が含まれる、上記6に記載の方法。

8. 前記ポリヌクレオチドをデポジットするシステムに、多数の小滴ディスペンサと制御プロセッサを備えた流体分配ヘッドが含まれることと、さらに、前記制御プロセッサが、前記ディスペンサの少なくともいくつかに同じ流体が装填されるパターンをなすように、前記ディスペンサに装填することと、複数エラー標示が発生すると、前記制御プロセッサがエラー標示のパターンと前記ディスペンサの前記装填ターンとの比較を行い、前記エラー標示の原因が、1つ又はより多くの小滴ディスペンサとポリヌクレオチドを含有する流体におけるエラーのいずれにあるかを評価するステップを含む、上記5に記載の方法。

9. ポリヌクレオチドデポジションシステムに、多数の小滴ディスペンサを備えた流体分配ヘッドが含まれていることと、上記多数のディスペンサから分配される初期小滴パターンを使用して、各アレイのデポジションが実施されることになることと、さらに、多数エラー標示が発生すると、同じ小滴ディスペンサに原因がある可能性があるか否かを評価するステップと、前記評価によって、同じ小滴ディスペンサに原因がある可能性があることが明らかになると、同じ小滴ディスペンサが用いられないように、前記初期パターンを変更するステップが含まれる、上記5に記載の方法。

10. 基板上にポリヌクレオチドアレイを製作するための装置であって、(a)前記基板上にポリヌクレオチドを含有する流体小滴のアレイをデポジットし、実際のデポジションパターンとは異なる可能性のある、ポリヌクレオチドを含有するスポットのターゲット・パターンを提供するポリヌクレオチドデポジションシステムと、(c)前記スポットの実際のパターンのイメージを捕捉するイメージング・システムと、(d)前記デポジションシステムを制御して、前記アレイの小滴をデポジットし、前記イメージング・システムに前記実際のパターンを捕

10

20

30

40

50

捉させて、前記実際のパターンとポリヌクレオチドを含むスポットの前記ターゲット・パターンとを比較するプロセッサを含み、前記デポジションシステムに、流体分配ヘッドを受けるヘッド・リテーナと、前記ヘッド・リテーナを前記基板に対して移動させるトランスポートを含み、前記イメージング・システムに、前記トランスポートによって移動するように装着されたセンサを含む装置。

11. 基準動作パラメータに基づくターゲット駆動パターンに従って作動すると、基板上にターゲットアレイパターンをなすようにフィーチャーの形のプローブを提供するデポジション装置を用いて、前記ターゲットアレイパターンに従って、前記基板上にバイオポリマー・プローブのアドレス可能アレイを製作する方法であって、(a)少なくとも1つの動作パラメータを検査して、前記基板上的様々なフィーチャーに応じてそれぞれに異なる、前記ターゲットアレイパターンと実際のアレイパターンとの相違を生じさせる前記ターゲット駆動パターンを利用することになる、基準値からのエラーを求めるステップと、(b)エラーが検出されると、前記エラーに基づいて、前記ターゲット駆動パターンとは異なる修正駆動パターンを導き出し、前記修正駆動パターンを用いることによって、前記ターゲットアレイパターンと前記実際のアレイパターンとの相違が減少するようにするステップを含む方法。

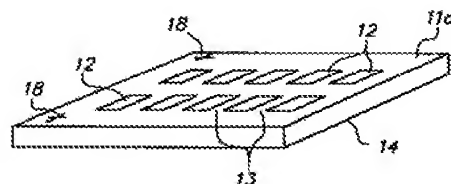
12. 前記相違が、フィーチャーまたは前記フィーチャーを製作するためにデポジットされた反応物のサイズである、上記11に記載の方法。

13. デポジション装置に、プローブまたはプローブ*

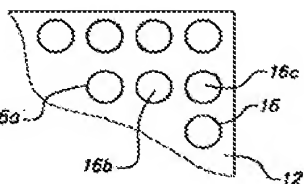
*前駆物質を含有する流体小滴を分配する多数ノズルを備えた分配ヘッドと、前記ヘッドから小滴を分配する際、前記分配ヘッドと前記基板の一方をもう一方に対して移動させ、前記アレイが製作されるようにする移送システムを含むことと、前記駆動パターンによって、前記移送システムの動作が制御されることと、前記動作パラメータが、前記基板の動的位置決め、または、前記分配ヘッドまたはノズルの位置であり、前記基板、前記分配ヘッド、または、前記ノズル、あるいは、前記ヘッドからあらかじめ分配された小滴パターンを検分することによって検査される、上記11に記載の方法。

14. 基準動作パラメータに基づくターゲット駆動パターンに従って作動すると、基板上にターゲットアレイパターンをなすようにプローブを生じさせる、前記ターゲットアレイパターンに従って、前記基板上にバイオポリマー・プローブのアドレス可能アレイを製作する装置であって、(a)少なくとも1つの動作パラメータを検知して、前記基板上的様々なフィーチャーに応じてそれぞれに異なる、前記ターゲットアレイパターンとデポジットされた実際のアレイパターンとの相違を生じさせる前記ターゲット駆動パターンを使用することになる、基準値からのエラーを求めるセンサと、(b)前記センサによってエラーが検出されると、前記エラーに基づいて、前記ターゲット駆動パターンとは異なる修正駆動パターンを導き出し、前記修正駆動パターンを用いることによって、前記ターゲットアレイパターンと前記実際のアレイパターンとの相違が減少するようにするプロセッサを含む装置。

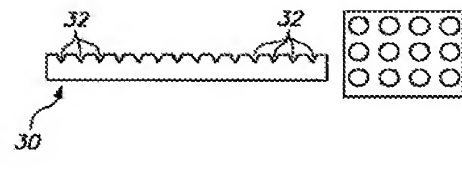
【図1】



【図2】

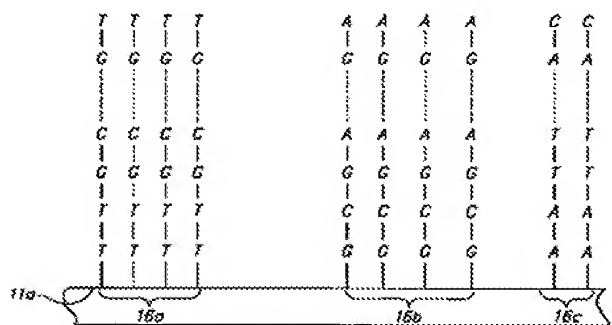


【図5】

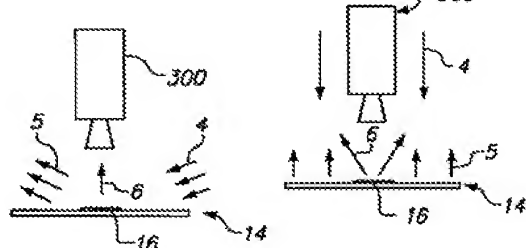


【図17】

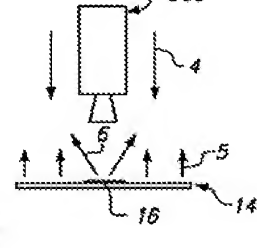
【図3】



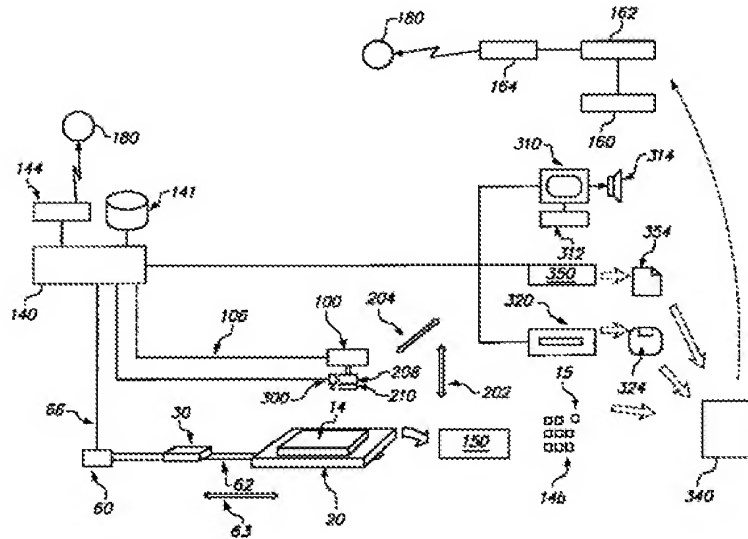
【図6】



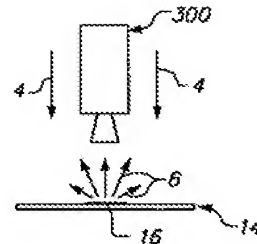
【図7】



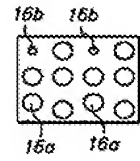
【図4】



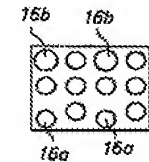
【図8】



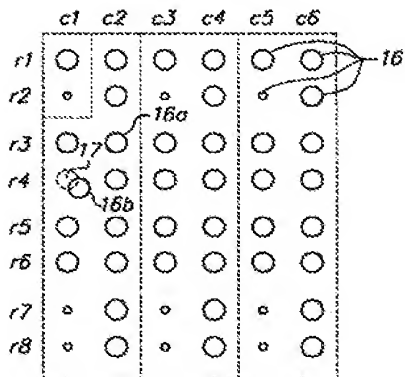
【図18】



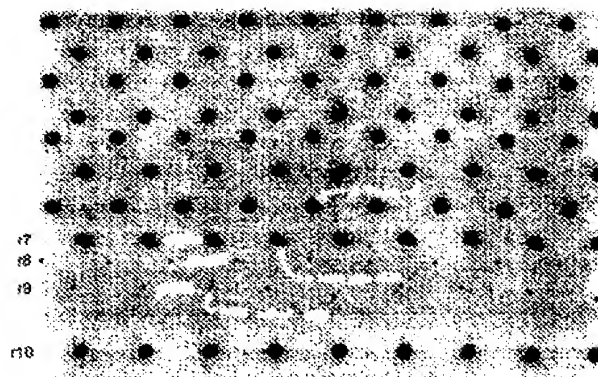
【図19】



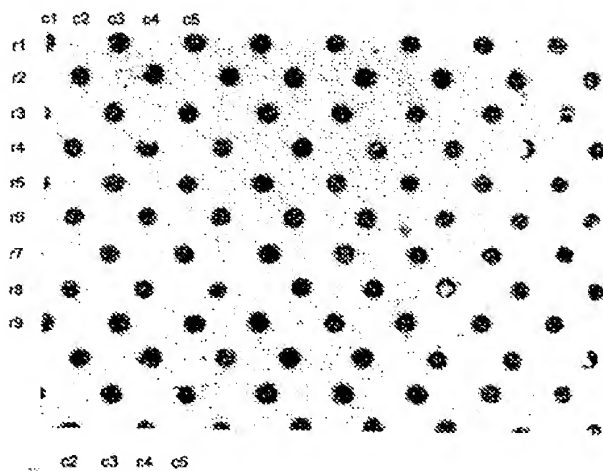
【図9】



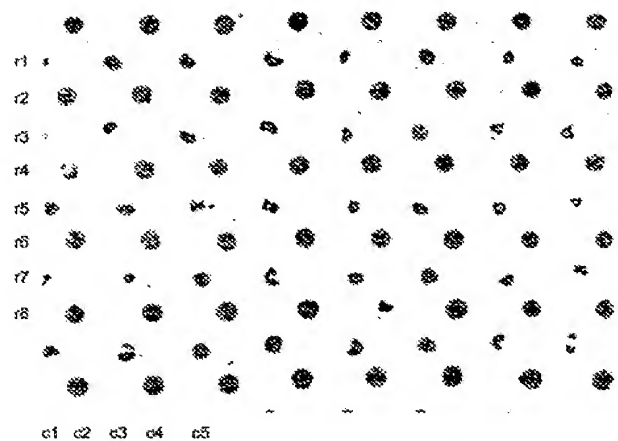
【図10】



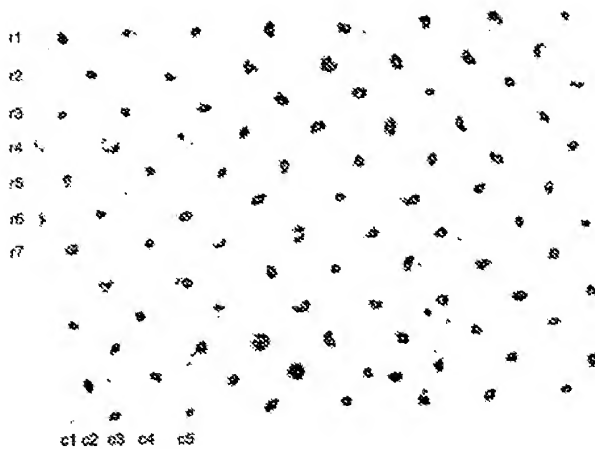
【図11】



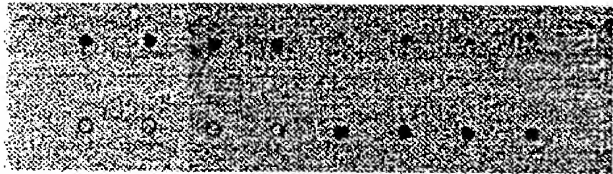
【図12】



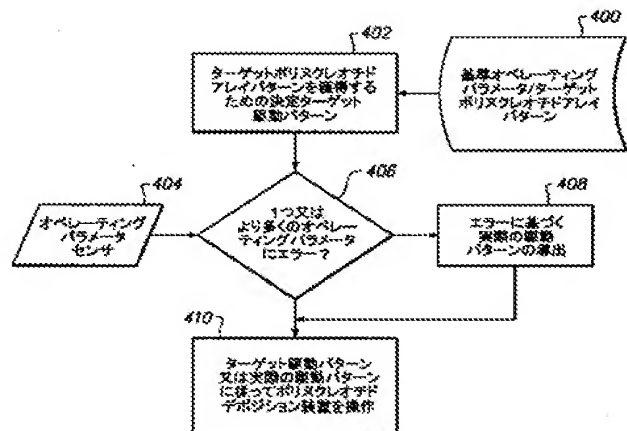
【図13】



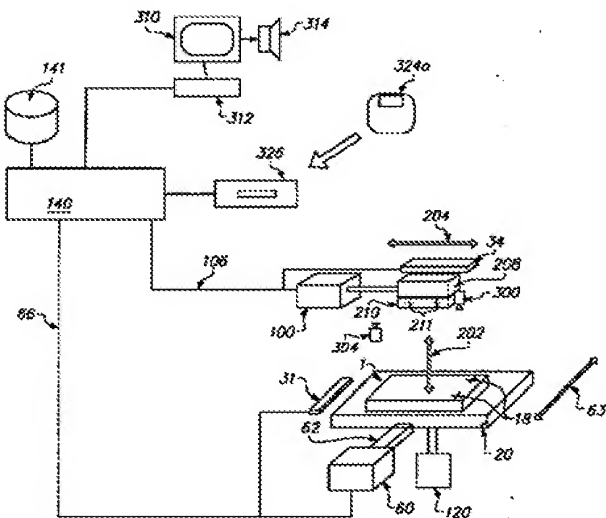
【図14】



【図16】



【図15】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷
G 0 1 N 33/566

識別記号

F I
C 1 2 N 15/00

サーチコード(参考)
A

(71)出願人 399117121
395 Page Mill Road P
alo Alto, California
U. S. A.

(72)発明者 マイケル・ビー・カレン
アメリカ合衆国カリフォルニア州94303,
パロアルト, クララ・ドライブ・756

(72)発明者 カイル・ジェイ・シュレイファー
アメリカ合衆国カリフォルニア州94086,
サニーベイル, アパートメント・7, アカ
ランス・ドライブ・187

(72)発明者 ハーバート・エフ・キャテル
アメリカ合衆国カリフォルニア州94040,
マウンテン・ビュー, トルマン・アベニュー・3386

(72)発明者 リチャード・ビー・テラ
アメリカ合衆国カリフォルニア州94087,
サニーベイル, チロキン・コート・583

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-021558

(43)Date of publication of application : 26.01.2001

(51)Int. Cl.

G01N 33/53

C12M 1/00

C12N 15/09

G01N 1/10

G01N 31/22

G01N 33/566

(21)Application number : 2000-126767 (71)Applicant : AGILENT TECHNOL INC

(22)Date of filing : 27.04.2000 (72)Inventor : PETER G WEBB

MICHAEL P KAREN

KYLE J SHUREIFAA

HERBERT F CATTEL

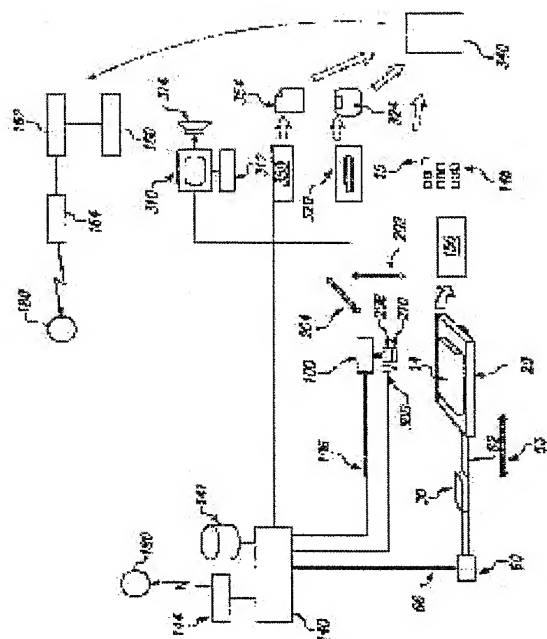
RICHARD P TERA

(30)Priority

Priority number : 99 302898 Priority date : 30.04.1999 Priority country : US

99 359527 22.07.1999 US

(54) PREPARATION OF POLYNUCLEOTIDE ARRAY



(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To prepare a polynucleotide array on a substrate by comparing an actual pattern with a target pattern of a spot including the polynucleotide.

SOLUTION: The target pattern is allowed to take a sufficient time so that a spot deposited by a system, or a target pattern or a desired pattern in dried and formed into an actual dry spot pattern. After that, the actual pattern is observed. That is to say, at least one characteristic (presence of a dry spot in a specified position) out of the actual patterns is, e.g. decided by obtaining the

substrate image with the practical dry spot. The actual pattern and the target pattern are thus compared. The decided characteristics of the actual pattern are compared with the characteristics of the corresponding target pattern. It is compared that (for example, the actual presence/absence of the dry spot in a specified position is compared with the target position).